Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0421U100134

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 18-01-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Скоробогатов Олександр Юрійович
2. Skorobohatov Oleksandr Yuriyovych

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 03.00.03

Назва наукової спеціальності: Молекулярна біологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 22-12-2020

Спеціальність за освітою: Біофізика

Місце роботи здобувача: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 150, м. Київ, Київська обл., 03143, 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): Д 26.237.01

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 150, м. Київ, Київська обл., 03143, 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 молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 150, м. Київ, Київська обл., 03143, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 34.15

Тема дисертації:

1. Вивчення структурних механізмів взаємодії дефосфорильованих 2'-5'-триаденілатів з білком S100A1

2. A study on mechanisms of interaction between 2'-5'-triadenylates with the S100A1 protein

Реферат/анотація:

1. Дисертацію присвячено вивченню механізмів взаємодії дефосфорильованих 2'-5'-триаденілатів із Ca2+-зв'язуючим білком S100A1 людини in vitro. Вперше встановлено, що утворення комплексу між цими сполуками призводить до кількісних змін складу елементів вторинної структури білка S100A1, зменшуючи відсоток альфа-спіральних елементів та збільшуючи кількість невпорядкованих елементів вторинної структури. Показано, що, окрім впливу на структуру S100A1, 2'-5'-триаденілати несуттєво змінюють константу дисоціації між іонами Ca2+ та S100A1. Було виявлено амінокислотні залишки, що безпосередньо задіяні у взаємодії між 2'-5'-триаденілатом та білком S100A1. Беручи до уваги описану раніше властивість 2'-5'-триаденілатів стимулювати м'язове скорочення in vivo, було зроблено припущення щодо можливого механізму цього феномену, суть якого полягає у безпосередній взаємодії 2'-5'-триаденілатів із протеїном S100A1, структурні та функціональні зміни в складі якого опосередковано впливають на подальшу взаємодію

S100A1 з ріанодиновим рецептором. Ключові слова: 2'-5'-триаденілати, S100A1, структурні зміни.

2. The dissertation is devoted to a study on mechanisms of interaction of dephosphorylated 2'-5'-triadenylates with a human calcium-binding protein S100A1 in vitro. For the first time, it was shown that upon binding, a protein secondary structure is changing, i.e. a proportion of alpha-helical elements decreases and the percentage of disordered elements increases. It was demonstrated that besides the secondary structure alterations, 2'-5'-triadenylates changed (not significantly, though) the S100A1-Ca2+ binding constant. We have determined the amino acid residues which are directly involved in the 2'-5'-triadenylate-S100A1 interaction. Considering the earlier described ability of 2'-5'-triadenylate to stimulate the muscular contraction in vivo, we may suggest, that 2'-5'-triadenylate interacts with S100A1 directly, causing structural and functional alterations within the S100A1, and, therefore, influencing of S100A1 interaction with a ryanodine receptor. The possibility of complex formation between 2□-5□-A3/2□-5□-A3-epo and S100A1 was studied as well. Using the circular dichroism spectroscopy, we showed that a CD spectrum of S100A1 is altered upon interaction with 2□-5□-A3/2□-5□-A3-epo. Noteworthy, complex formation was shown in both, presence and absence of Ca2+ ions. It was shown that 2□-5□-A3/2□-5□-A3-epo binding causes changes in the secondary structure of protein. The complex formation initiates a decrease of alpha-helical content for 6% and 5% of the apo-S100A1, respectively. Contrary to the apo-form, the alpha-helical content of the protein holo-form was decreased less significantly – for 3% and 4%, respectively. We managed to identify the increase of disordered secondary structure elements for both, apo- and holo-S100A1, what allowed us to suggest, that a proportion of alpha-helices transform into disordered elements upon 2□-5□-A3 or 2□-5□-A3-epo binding. Further, we used Fourier infrared spectroscopy, which allowed to identify the Amide I and II bands shifts. The values of the shifts equaled 1cm-1 and 3 cm-1, which allows us to assume that the percentage of disordered secondary structure elements increased. We identified also the amino-acid residues within the S100A1 protein, that demonstrated the highest CSP values upon binding to 2□-5□-A3. They turned out to be located within the Ca2+-binding loops, which constitute a central part of EF-hands. The bulk of the signals originated from the N-terminal region of the Ca2+-binding domain, where His18, Lys21, Asp24, Lis25 and Lis30, were localized. These amino-acid residues are known to be strongly depended on the experimental conditions, such as temperature and pH. Other amino-acid residues, Val69 and Gln72, which are located within the C-terminal domain of S100A1, showed significantly lower CSP values upon binding to 2'-5'-A3. Considering the low solvent accessibility of the aforementioned amino-acid residues, we assume that 2'-5'-A3 does not have a possibility to bind those residues directly. It is more likely that 2'-5'-A3 binds S100A1 elsewhere, probably, in Ca2+-binding domain and/or linker region; the conformational changes, caused by the binding, are transmitted to the sensitive monomer interface. We identified existence of 3 bonds within the 5Å radius, using computer modeling. One of those, a hydrogen bond, is formed between the NH2- group and the adenine I and AMP and CO group of Ala80. The second and third bonds are electrostatic. They are formed between the PO2- group of the II AMP residue and the CO group of Val69 and between the PO2- group of the III AMP residue and CO group of Asn64. Computer modeling of the binding between 2'-5'-A3 and S100A1 supports the NMR data, obtained earlier – the PO2- group of the second AMP and the CO group of Val69 interact electrostatically; this might explain the significant CSP value of Val69. The latter is a part of C-terminal domain of S100A1. We demonstrated the insignificant impact of 2□-5□-A3 on the Ca2+-affinity of S100A1. Interestingly, 2□-5□-A3 caused the decrease of Ca2+-affinity to S100A1 by 0.2·10-4, while the epoxy modified analogue caused the increase of the binding constant by 0.8·10-3, compared to the control experiment. We also found that 2□-5□-oligoadenylates influence significantly the protein kinase activity. Of note, they could act either as activators or inhibitors, depending on the nature of a 2□-5□-oligoadenylate. This effect depended also on the concentration of both, the 2□-5□-oligoadenylate and ATP. One of the protein kinases, Aurora, was shown to be inhibited by 2□-5□-A3 і 2□-5□-A3-epo by 35% and 40%, respectively.

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. Ткачук Зеновій Юрійович

2. Tkachuk Zenoviy Yuriyovych

Кваліфікація: к. б. н., 03.00.15

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. Кашуба Олена Віталіївна

2. Kashuba Elena Vitaliyivna

Кваліфікація: д. б. н., 14.01.07

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 Tetiana Oleksandrivna

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

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Говорун Дмитро Миколайович

2. Govorun Dmitro M.

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шалак В'ячеслав Федорович

2. Shalak Viacheslav Fedorovych

Кваліфікація: к.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

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Єльська Ганна Валентинівна

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Кунах Віктор Анатолійович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності Юрченко Т.А.