Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0421U101893

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 21-05-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гур'янов Дмитро Сергійович
2. Gurianov Dmytro S.

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: 28-04-2021

Спеціальність за освітою: Біологія

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

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 150, м. Київ, 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, 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, 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. Білок BCR як партнер компонентів цитоскелета та везикулярного транспорту при BCR/ABL-позитивній хронічній мієлоїдній лейкемії

2. BCR protein as partner of cytoskeleton and vesicular transport components in chronic myelogenous leukemia

Реферат/анотація:

1. Робота присвячена вивченню залучення повнорозмірного білка BCR та PH домену BCR у процеси везикулярного транспорту та реорганізації цитоскелету. Виявлено, що білок BCR співлокалізується з кортактином у точках розгалуження актинових філаментів. Виявлено потрійну співлокалізацію між кортактином, клатрином та BCR, що може свідчити про залучення BCR до Arp2/3-залежного поглинання клатринових везикул. Виявлено ультраструктурні особливості співлокалізації BCR з актином, клатрином, та кортактином за допомогою мікроскопії надвисокої роздільної здатності. Вперше показано, що домен PH білка BCR забезпечує заякорювання повнорозмірного білка до центросоми, яка є центром регуляції розгалуження актинових філаментів та мікротрубочок. Виявлено структурні особливості точкової співлокалізації між кортактином та BCR в ядрі клітини на термінальній стадії клітинного поділу, що може

свідчити про можливу їх участь у реогранізації ядерного актину задля підтримання цілісності ядерної архітектури. Отримані дані розширюють розуміння молекулярних механізмів розвитку хронічної мієлоїдної лейкемії та є підґрунтям для розробки альтернативних підходів до терапії.

2. Oncohematological diseases are among the most common types of cancer characterized by clonal proliferation of transformed cells, which due to mutations are able to avoid apoptosis and have a selective advantage over differentiated hematopoietic cells. Development of oncohematological disorder due to chromosomal translocation is quite common case. Translocation results in fusion of two genes, leading to deregulation of signaling pathways due to the acquisition of atypical functions: constitutive expression, tyrosine kinase activity and abnormal protein localization within the cell. The t(9; 22) (q34; q11) reciprocal translocation between 9 and 22 chromosomes results in fusion of Bcr gene on chromosome 22 to the Abl gene on chromosome 9. BCR-ABL hybrid protein resulting from such fusion is characterized by the constitutive tyrosine kinase activity provided by its ABL portion. This leads to uncontrolled phosphorylation of proteins inside the cell and as a result, the cell becomes malignant and loses the ability to differentiate. Because of different breakpoints in the Bcr gene, translocation can give rise to different types of chimeric protein – BCR-ABLp190, BCR-ABLp210, BCR-ABLp230. They differ in the presence or absence of a BCR region containing the PH and DH domains. These three forms are associated with different types of leukemia, the short type p190 – acute lymphoblastic leukemia, type p210 – chronic myeloid leukemia, type p230 – chronic neutrophilic leukemia. Thus, the study of the function of these domains will help to understand which molecular pathways determine the specific phenotype of the disease. In previous studies, mass spectrometry identified 23 potential candidates for interaction with the PH domain of the BCR among the proteins of the K562 cell line, which originates from a patient with chronic myeloid leukemia and contains t(9; 22) (q34; q11) rearrangement, expressing BCR-ABLp210. Among the candidates for the interaction are cortactin, which belongs to protein family of actin regulators, and □-tubulin, which is one of the two heterodimers that form microtubules. We determined that PH domain of BCR protein and full-length BCR are able to colocalize with cortactin in the perimembrane region at the points of actin branching and in the sites of cell adhesion to surface. We obtained a subdiffraction image of PH domain of BCR, as well as an image of distribution of clathrin, BCR and cortactin using STED super-resolution microscopy. We found that PH domain and full-length BCR are present on the centrosome along with cortactin. Since the centrosome is the nucleation center of microtubules, we suggest that it is in this region that the interaction between the PH domain and □-tubulin may take place. According to recent studies, centrosome is also the actin-organizing center, so the simultaneous presence of BCR / ABL and cortactin may be an indication that cortactin is activated by tyrosine kinase activity of ABL moiety. To test this hypothesis, we performed a bioinformatic analysis of phosphorylation sites and found that ABL and cortactin activator - SRC kinase share seven predicted sites. For the first time it is shown that PH domain provides anchoring of BCR to the centrosome. We believe that uncontrolled phosphorylation of cortactin can lead to disruption of centrosome integrity, which is one of the distinct features of cancer cells. We have demonstrated colocalization between BCR and cortactin in the nucleus at the terminal stage of cell division, characterized by the presence of contractile ring between the nuclei. We hypothesize that BCR and cotractin may thus provide the branching of nuclear actin that is required for a coordinated change in the nuclear architecture during cell division. We hypothesize that data of colocalization with clathrin and cortactin in different cell compartments demonstrate involvement of PH domain of BCR in endosomal trafficking and sorting system, comprising clathrin-mediated endocytosis, early endosome formation, trans-Golgi network, and centrosome. These data may aid in better understanding of pathogenesis mechanisms of chronic myeloid leukemia and provide background for new therapeutic targets that may be an alternative to the existing approach of using tyrosine kinase inhibitors of ABL, which often lead to resistance and requirement to develop next generation of drugs.

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. Телегєєв Геннадій Дмитрович
2. Telegeev Gennadiy D.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.22

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. Мінченко Олександр Григорович
2. Minchenko Olexander

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. Завелевич Михайло Петрович

2. Zavelevych Mykhailo P.

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

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні — Корнелюк Олександр Іванович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

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