Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0425U000296

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 24-09-2025

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кравчук Ігор Васильович
2. Igor Kravchuk

Кваліфікація: 03.00.03

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: 02-10-2025

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, Київ, 03143, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

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, Київ, 03143, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

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, Київ, 03143, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.15

Тема дисертації:

1. Білок-білкові взаємодії PH домену та структурно-функціональні особливості C2 домену білка BCR при Ph' позитивних лейкеміях

2. Protein-protein interactions of the PH domain and structural and functional features of the C2 domain of the BCR protein in Ph'-positive leukemias.

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена встановленню структурно-функціональних особливостей C2 домену BCR, вивченню взаємодії PH домену BCR з білками FNBP1, SMC1A, HSPB1 та розробці системи CRISPR-Cas9, направленої проти хромосомної перебудови t(9;22)(q34;q11). В рамках дослідження C2 домену BCR було проведено біоінформатичне передбачення його вторинної та третинної структури, створено генетичну конструкцію для бактеріальної експресії, успішно отримано його у вигляді рекомбінантного білка. Для цього рекомбінантного C2 домену було валідовано структуру методом кругового дихроїзму, а також було виявлено його специфічне зв'язування з вісьмома фосфоліпідами. Для встановлення взаємодії між FNBP1 та PH доменом білка BCR проводили із застосуванням широкого спектру методів. Зокрема було вперше виявлено

взаємодію між PH доменом білка BCR та повнорозмірним завдяки їх коімунопреципітації після спільної експресії в еукаріотичних клітинах, а також методом пулдаун в умовах in vitro. Методом far-вестерн-блот аналізу підтвердили взаємодію саме з N-кінцевим фрагментом FNBP1. Вперше також була виявлена колокалізація білка BCR та FNBP1 в клітинах макрофагів J774 під час фагоцитозу. За допомогою конфокальної мікроскопії було виявлено колокалізацію білка структурної підтримки хромосом SMC1A та BCR. В процесі виконання цієї роботи було створено генетичну конструкцію для бактеріальної експресії білка HSPB1. Отриманий за допомогою цієї конструкції рекомбінантний білок може бути використаний для досліджень його взаємодії з PH доменом білка BCR. Під час виконання роботи було створено генетичні конструкції, що кодують в собі компоненти CRISPR-Cas9 системи націленої на хромосомну перебудову t(9;22)(q34;q11) в клітинах K562.

2. The aim of this thesis was to determine the structural and functional characteristics of the C2 domain of BCR, to study the interaction of the PH domain of BCR with the proteins FNBP1, SMC1A, and HSPB1, as well as to develop a CRISPR-Cas9 system targeting the chromosomal rearrangement t(9;22)(q34;q11). As part of the study of the structural and functional features of the C2 domain of BCR, a bioinformatic prediction of the secondary and tertiary structure of this domain was carried out. Based on this, its boundaries within the amino acid sequence of BCR were determined. For the first time, a genetic construct for bacterial expression of the C2 domain of the BCR protein was created. This enabled the successful production and purification of the domain as a recombinant protein. The structural integrity of the obtained recombinant C2 domain was validated using circular dichroism spectroscopy. Spectrum analysis confirmed the presence of a high content of □-strands, which corresponded to the expected secondary structure of the C2 domain. The recombinant C2 domain of BCR was used to study its interaction with phospholipids. For the first time, its specific binding to eight phospholipids was identified, which may serve as a key to understanding the role of the C2 domain in recruiting the BCR protein to cellular membranes containing these phospholipids. FNBP1 is an important protein involved in membrane folding processes. It can interact with membrane lipids and the actin cytoskeleton, due to which it performs its function in the formation of endosomes, phagosomes, invadopodia, etc. A wide range of methods were used to establish the interaction between FNBP1 and the PH domain of the BCR protein. In particular, the interaction between these proteins was first detected by co-immunoprecipitation of the PH domain of the BCR protein together with full-length FNBP1 after their co-expression in eukaryotic 293T cells. Additionally, a direct interaction between full-length FNBP1 and the PH domain of BCR was demonstrated in vitro using the pulldown assay. Subsequently, it was shown for the first time that this interaction is mediated by the N-terminal region of FNBP1. For this purpose, a recombinant protein corresponding to the first 293 amino acids of FNBP1, containing the functionally important F-BAR domain, was produced. The far-Western blot analysis confirmed the interaction of this fragment with the PH domain of BCR. Furthermore, colocalization of BCR and FNBP1 proteins was observed for the first time in J774 macrophage cells during phagocytosis. SMC1A is a protein that provides structural maintenance to chromosomes. It is a component of the cohesin complex, which ensures the connection of sister chromatids and participates in the intranuclear organization of the genome as well as the regulation of gene expression. For the first time, colocalization of the SMC1A and BCR proteins was detected in K562 cells using confocal microscopy. Since the hybrid BCR-ABL1 protein is present in this cell line, the observed colocalization may also involve the oncoprotein. Disclosure of the details and functional consequences of this colocalization requires further investigation. HSPB1 is a member of the small heat shock protein family and is involved in cellular responses to various types of stress. During this work, a genetic construct for bacterial expression of the protein was created. The recombinant protein produced using this construct can be used for further studies of its interaction with the PH domain of the BCR protein. Another outcome of this dissertation was the development of an approach to identify specific fusion region sequences in hybrid genes formed as a result of chromosomal translocation. Using this approach, the fusion sequence in the BCR-ABL1 gene from the leukemic K562 cell line was determined. This sequence was used as a target to create genetic constructs encoding components of the CRISPR-Cas9 system aimed at the chromosomal rearrangement t(9;22)(q34;q11) in K562 cells. This may be used for future experimental evaluation in the K562 model culture of the potential application of CRISPR-Cas9 for Ph-positive leukemias.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Новий напрямок у науці і техніці

Публікації:

- 1. Kravchuk IV, Gurianov DS, Antonenko SV, Telegeev GD. Primary insights into structure and structururally determined features of C2 domain of Bcr. Biopolym Cell. 2025;41(1):32–41
- 2. Gurianov DS, Kravchuk IV, Antonenko SV, Dybkov MV, Tesliuk MG, Telegeev GD. Distinct Functions of the PH Domain in BCR/ABL p210 Isoform: Interaction with Cytoskeletal and Membrane Remodeling Proteins. Cytol Genet. 2025 Apr 1;59(2):168–78.
- 3. Antonenko SV, Gurianov DS, Kravchuk IV, Dybkov MV, Shvachko LP, Telegeev GD. Role of BCR and FNBP1 Proteins in Phagocytosis as a Model of Membrane Rearrangements with Chronic Myelogenous Leukemia. Cytol Genet. 2023 Aug 1;57(4):291–7.
- 4. Antonenko SV, Kravchuk IV, Gurianov DS, Telegeev GD. Білки-партнери PH домену протеїна BCR-ABL: створення генетичних конструкцій для виявлення молекулярних особливостей розвитку ХМЛ. Фактори Експериментальної Еволюції Організмів. 2017;20:47–52.
- 5. Гур'янов ДС, Лисецька ТЮ, Антоненко СВ, Кравчук ІВ, Телегєєв ГД. Роль домену PH білка BCR у клітинних процесах, що визначають фенотип Ph`-позитивних мієлопроліферативних захворюваннях. Фактори Експериментальної Еволюції Організмів. 2014;15:44–8.
- 6. Лисецька ТЮ, Кравчук ІВ, Телегєєв ГД. Білок-білкова взаємодія між FBP17 та PH доменом білка Bcr як основа для розуміння деяких механізмів розвитку Ph'-позитивних лейкемій. Вісник невідкладної та відновної медицини. 2012;13(1):76–8.
- 7. Тютюнникова АП, Лисецька ТЮ, Гур'янов ДС, Кравчук ІВ, Телегєєв ГД. Білки, що взаємодіють з PH доменом BCR-ABL, та їхня роль у формуванні пухлинного пухлинного фенотипу при розвитку мієлопроліферативних захворювань. Досягнення і проблеми генетики, селекції та біотехнології. 2012;3:390–4.
- 8. Телегєєв ГД, Гур'янов ДС, Кравчук ІВ, Лисецька ТЮ, Дибков МВ. Структурно-функціональні особливості химерних білків BCR/ABL і їх роль в патогенезі Ph-позитивних лейкемій. In: Актуальні питання гематології та трансфузіології. Київ; 2011. p. 143–4
- 9. Тютюнникова АП, Кравчук ІВ, Малюта ОВ, Дибков МВ, Малюта СС, Телегєєв ГД. Роль Bcr та асоційованих із ним білків у розвитку мієлопроліферативних захворювань. Фактори Експериментальної Еволюції Організмів. 2011;11:536–40.
- 10. Малюта ОВ, Кравчук ІВ, Тютюнникова АП, Лисецька ТЮ, Дибков МВ, Телегєєв ГД. Структурно-функціональна роль доменів PH і C2 білка Bcr/Abl в розвитку Ph-позитивних лейкемій. In: Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології. Київ; 2010. p. 115–6.
- 11. Кравчук ІВ, Малюта ОВ, Тютюнникова АП, Поліщук ЛО, Лисецька ТЮ, Телегєєв ГД. Вивчення доменів онкопротеїну BCR/ABL, як шлях до розуміння патогенезу та розробки альтернативної терапії при лейкеміях з t(9;22). In: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені ПЛ Шупика. Київ; p. 203–13.
- 12. Zimina OV, Kravchuk IV, Telegeev GD. DNA editing of Bcr/Abl hybrid gene in K562. In: Abstract Book: BASEL LIFE. 2018. p. 59.
- 13. Kravchuk IV, Gurianov DS, Telegeev GD. Colocalization of SMC1 with BCR protein in K562 cells: a step to understanding of molecular effects of BCR-ABL. In: 22nd International Chromosome Conference Abstract Book. 2018. p. 1663.

- 14. Zimina OV, Kravchuk IV, Telegeev GD. CRISPR-Cas9 as promising technology to revert chromosome translocation in K562. FEBS3+ Meeting – XIth Parnas Conference – Young Scientists Forum “Biochemistry and Molecular Biology for Innovative Medicine.” The Ukrainian Biochemical Journal. 2018;90(Special Issue):193.
- 15. Antonenko SV, Gurianov DS, Kravchuk IV, Telegeev GD. Role of USP1, Cortactin And Hsp27 Proteins in Molecular Mechanisms that Affect CML Development. Exp Oncol. 2017;39(3):234.
- 16. Kravchuk IV, Lisetskaya TYu, Telegeev GD. Interaction between FBP17 and PH domain of Bcr-Abl Protein. In: MolOnco2012 The 1st Multidisciplinary Symposium “Molecular Oncology: from Laboratory Bench to Medicine” Abstract book. 2012. p. 45.
- 17. Kravchuk IV. Role of PH and C2 domains of Bcr protein in development of Ph-positive leukemias. Materials of the 5th Conference of IMBG Young Scientists, dedicated to O. O. Bogomolets 130th Anniversary (24–25 May 2011). Biopolym Cell. 2011;27(4):318.
- 18. Telegeev G, Miroshnychenko D, Kravchuk I, Dybkov M, Maliuta S. Role of BCR domains in pathogenesis of CML. In: Abstr Of Conference XXXIII World Congress of the International Society of Hematology, Jerusalem, Israel, October 10-13. 2010. p. 447.
- 19. Dubrovska AN, Kravchuk IV, Tyutyunnykova AP, Telegeev GD. Bcr as Key Regulator of Bcr-Abl dependent Leukemogenesis. - International Conference “Tumor and Host: Novel Aspects of Old Problem.” 2010;32(1 suppl.):57.
- 20. Кравчук ІВ, Мірошниченко ДО, Телегєєв ГД. Роль PH домену білка Bcr/Abl у розвитку ХМЛ. In: Фундаментальні та прикладні дослідження в біології. Донецьк; 2009. p. 139.

Наукова (науково-технічна) продукція: методи, теорії, гіпотези

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впровадження не планується

Зв'язок з науковими темами: 0108U008527, 0113U004305, 0119U100821, 0123U102367

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Телегєєв Геннадій Дмитрович

2. Gennadiy Telegeev

Кваліфікація: д. б. н., професор, 03.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

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

Код за ЄДРПОУ: 05417101

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Завелевич Михайло Петрович
2. Myhaylo Zavelevich

Кваліфікація: к. б. н., с.д., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05416946

Місцезнаходження: вул. Васильківська, буд. 45, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мінченко Олександр Григорович
2. Olexandr Minchenko

Кваліфікація: д. б. н., член-кор. НАН України, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

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

Код за ЄДРПОУ: 05417288

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Єльска Ганна Валентинівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Крупська І.В.
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна