Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0416U004316

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 28-10-2016

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Куклін Андрій Володимирович
2. Kuklin Andrii Volodymyrovych

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: 25-10-2016

Спеціальність за освітою: 8.070402

Місце роботи здобувача: ТОВ Біолабтех ЛТД

Код за ЄДРПОУ: 34891619

Місцезнаходження: 01024, м. Київ, вул. Академіка Богомольця, 4, офіс 228

Форма власності:

Сфера управління:

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. Акад. Заболотного, 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

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: 03680, Київ, вул. Заболотного, 150

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 34.15.23

Тема дисертації:

1. Експресія генів вродженого імунітету в інтактних гепатоцитах та печінці щура під час її регенерації

2. Expression of innate immunity related genes in intact hepatocytes and regenerating rat liver

Реферат/анотація:

1. Досліджено експресію генів системи вродженого імунітету в первинних гепатоцитах під впливом IFN-альфа та в печінці щура під час її регенерації та реакції гострої фази, ініційованих відповідно частковою гепатектомією та лапаротомією. Рівень мРНК Ifn альфа в непаренхімних клітинах печінки зростав при відновлювальному процесі після часткової гепатектомії і стрімко знижувався після лапаротомії. З метою визначення ролі IFN-альфа у відновленні печінки після часткової гепатектомії досліджено як змінюється транскриптом первинних гепатоцитів, культивованих з IFN-альфа в концентрації, яку було визначено раніше в печінці після часткової гепатектомії. Гени, які індукуються IFN-альфа в первинних гепатоцитах щура за умов, максимально наближених до ситуації в печінці, яка регенерує, кодують як про-, так і протизапальні білки, про- і протиапоптичні фактори, активатори і інгібітори транскрипції, що вказує на збалансовану відповідь гепатоцитів на дію цитокіна за цих умов на відміну від токсичної більш тривалої дії IFN-альфа в більш високій концентрації. Гени системи ІСГілування реагують найскоріше за інших диференційно-

експресованих генів на дію IFN?. Біоінформатичним методом показано, що дія IFN-альфа реалізується переважно через внутрішньоклітинний сигнальний шлях Jak/STAT/ISGF3. Показано, що після часткової гепатектомії і лапаротомії, експресія "інтерферон-регульованих генів" системи ІСГілування (Ube1l, Ube2l6, Usp18, Isg15) і гена Irf7 не асоціюється з експресією гена Ifn-альфа на відміну від "інтерферон-регульованого гена" Pkr, експресія якого асоціюється із експресією Ifn-альфа. Біоінформатичним методам визначено сайти зв'язування транскрипційних факторів в промоторах генів системи ІСГілування й показано, що їх експресія може регулюватися транскрипційним фактором IRF3 і не залежати від дії IFN-альфа. Запропоновано послідовність регуляторних подій, що ведуть до IFN-альфа-залежної регуляції експресії гена Pkr під час регенерації печінки та IFN-альфа-незалежної регуляції генів системи ІСГілування під час реакції гострої фази. Продемонстровано якісну різницю між відповіддю клітин печінки на часткову гепатектомію та лапаротомію, що полягає у створенні передумов для посилення транскрипції і трансляції під час відновлення печінки та інтенсифікації модифікації білків шляхом ІСГілування під час реакції гострої фази.

2. Liver regeneration after partial hepatecomy is a very complex and highly regulated process. Sequential action of different signaling molecules directs quiescent liver cells to proliferate and restore liver mass. The earliest phase of liver regeneration - priming phase, is known to be regulated by a number of innate immunity factors such as IL-6 and TNF-alfa that are crucial for triggering of liver regeneration. In this study, we addressed the question whether interferon alpha (IFN-alfa), the active player in innate immunity, is involved in the triggering of liver regeneration. We investigated expression of Ifn-alfa gene in total liver, hepatocytes and non-parenchymal cells after partial hepatectomy and during acute phase response after laparotomy. We revealed early (at 1 h) up-regulation of Ifn-alfa mRNA abundance after partial hepatectomy and its down-regulation during 12 h after laparotomy. In order to determine which genes might be regulated by IFN-alfa in regenerating liver we investigated the transcriptome of primary hepatocytes cultivated during 3 h and 6 h with quasi-physiological concentration of IFN-alfa (250 U/ml) resembling the previously estimated concentration in regenerating rat liver. IFN-alfa induced up-regulation of differentially expressed genes encoding both activators and inhibitors of apoptosis, inflammation, T-cells activity etc. pointed to the balanced hepatocytes response to quasi-physiological dose of IFN-alfa unlike toxic effect of higher dose of IFN-alfa during longer incubation. Functional annotation and time course analysis of differentially expressed genes showed that different sets of genes respond in a distinct manner to IFN-alfa. The earliest responding genes were "antiviral genes", whose products directly inactivate pathogens within host cell, followed by ISGylation-related genes, with a subsequent activation of genes encoding transcription factors and others. The differentially expressed genes were enriched with the genes possessing specific transcription factors binding sites in their promoters. It is pointed that Jak/STAT/ISGF3, Jak/STAT, PI3K/AKT and p38/MAPK are involved in intracellular transition of IFN-alfa signal in a descending extent. ISGylation-related genes (Ube1l, Ube2l6, Usp18, Isg15 and Trim25) were the earliest responders to IFN-alfa among the differentially-expressed genes in intact hepatocytes. They were selected for investigation of their expression in the liver after partial hepatectomy and laparotomy. The most prominent elevation of their mRNAs abundances was observed during acute phase response with maximum up-regulation at 1 h for Trim25 and at 3 h for Usp18 and Isg15 and down-regulation after partial hepatectomy. To determine if other IFN-alfa-stimulated genes have the same expression profile we investigated Pkr and Irf7 mRNA abundances. The changes in Irf7 mRNA abundance were similar to ISGylation-related genes peaking at 3 h during acute phase response and were down-regulated to 12 h after PHE. The Pkr abundance increased dramatically to 12 h after PHE. Comparing the time scale of genes expression with that of Ifn? abundance we conclude that expression of Ube1l, Ube2l6, Usp18, Isg15 and Irf7 genes after partial hepatectomy and laparotomy was not associated with expression of Ifn-alfa gene unlike Pkr gene that was associated. It means that indicated genes that are known as classical IFN-stimulated genes might be responsible for other factors. The detailed in silico analysis of these genes promoters revealed the potential regulatory role of transcription factors from IRF family particularly IRF3 which is known to be activated independently from IFN-alfa. The expression of two house-keeping genes, Tbp and 18S rDNA which reflects integral processes of transcription and translation, respectively, revealed the principal difference in the earliest response to both operations. We presume that the earliest response is characterized by an enhanced transcription and translation after partial hepatectomy with

concomitant down regulation of post-translational modification by ISG15 and enhanced protein modification by ISG15 at the background of down-regulated total transcription and translation after laparotomy.

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. Оболенська Марія Юріївна
2. Obolenska Mariya Yuriivna

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

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Скок Марина Володимирівна
2. Скок Марина Володимирівна

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. Стойка Ростислав Стефанович
2. Стойка Ростислав Стефанович

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

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Єльська Ганна Валинтінівна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Єльська Ганна Валинтінівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	
Реєстратор	

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності



Юрченко Т.А.