Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0414U005418

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 03-12-2014

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Арешков Павло Олександрович
2. Areshkov Pavlo Olexandrovych

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: 25-11-2014

Спеціальність за освітою: 7.070408

Місце роботи здобувача: Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: 03680 Київ, вул. Заболотного, 150

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): Д26.237.01

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

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. CHI3L1 і CHI3L2 як антагоністичні ефектори життєздатності клітин та активатори сигнальних каскадів

2. CHI3L1 and CHI3L2 as antagonistic effectors of cell viability and signal pathways activators

Реферат/анотація:

1. Робота присвячена характеристиці та порівнянню онкогенних властивостей гомологічних гліома-асоційованих генів хітиназа-3-подібного білку 1 (CHI3L1) і хітиназа-3-подібного білку 2 (CHI3L2) та визначенню впливу CHI3L2 і CHI3L1 на життєздатність клітин та активацію сигнальних каскадів MAPK і PI3K. Показано, що на противагу до мітогену CHI3L1, додавання рекомбінантного CHI3L2 до середовища клітин 293 та U-251 призводить до пригнічення їх життєздатності за умов безсироваткового культивування. Інгібуючий вплив білка CHI3L2 опосередковується довгостроковим фосфорилюванням ERK1/2, тоді як додавання глікопротеїну CHI3L1 призводить до нетривалої активації цих кіназ. Аналіз локалізації фосфо-ERK1/2 після додавання хітиназоподібних білків до клітин обох типів вказує на клітинну специфічність даного процесу. Імунофлуоресцентна мікроскопія показала, що у випадку додавання як CHI3L2, так і CHI3L1 до клітин 293 активація каскаду MAPK характеризувалася ядерною акумуляцією фосфорильованих ERK1/2, тоді як в клітинах U-251 присутність хітиназоподібних білків в середовищі мала наслідком детекцію активованих форм кіназ переважно в цитоплазмі. Показано, що CHI3L1-індуковане фосфорилювання ERK1/2 вимагає

формування клатрин-облямованих сигнальних везикул, тоді як для CHI3L2- індукованого фосфорилювання цих протеїнкіназ достатньо проходження перших двох етапів ендозитозу (кластеризація рецепторних молекул та формування клатрин-облямованої кишені). Встановлено, що лентивірус-опосередкована трансдукція як кДНК CHI3L2, так і кДНК CHI3L1, призводить до набуття клітинами лінії 293 рис злоякісної трансформації (підвищена життєздатність та здатність до субстрат-незалежного росту в м'якому агарі). Проте, на відміну від CHI3L1-продукуючих клітин 293, ектопічна продукція CHI3L2 не призводить до посилення життєздатності клітин за умов культивування без сироватки. Здатність мати як онкогенні, так і онкосупресорні ознаки залежно від умов навколишнього середовища дозволяє визначити CHI3L2 як ген з функціонально-дуалістичними властивостями. Ключові слова: CHI3L1, CHI3L2, злоякісна трансформація, життєздатність клітин, активація сигнальних каскадів.

2. Mammalian genomes incode a set of chitinase-like proteins, and chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1) is the most highly investigated among them. Overexpression of CHI3L1 gene was found in different tumors, particularly in glioblastomas. As it was shown in our previous investigations, CHI3L2 also highly overexpressed in gliomas (Kavsan et al., 2008) but in contrast to CHI3L1 mitogen, the CHI3L2 treatment of serum-starved 293 or U-251 cells lead to cell growth arrest. Suppression of mitogenesis and cell viability was accompanied by sustained ERK1/2 phosphorylation, whereas CHI3L1 induced more transient kinases activation. Localization analysis of activated ERK1/2 showed that unstimulated 293 cells did not contain phospho-ERK1/2 but after addition of CHI3L1 or CHI3L2 proteins to medium cells were characterized by nuclear accumulation of kinases. However, in contrast to incubation with CHI3L1 that resulted in phospho-ERK1/2 nuclear accumulation no longer than 30 min, CHI3L2-induced localization of kinases in nuclei maintained at least to 4 hrs. In U-251 cells, the kinetics of ERK1/2-phosphorylation by CHI3L1 and CHI3L2 were quite similar to that in 293 cells but localization of phospho-ERK1/2 was found mainly in the cytoplasm. Antagonistic effect of CHI3L1 and CHI3L2 on 293 or U-251 cell viability was accompanied with ERK1/2 phosphorylation that may indicate the difference of MAPK signaling pathway activation by chitinase-like proteins during its initiation stage. It was found that Chlorpromazine which arrest ligand-receptor complexes clustering and formation of clathrin-coated pits resulted in both CHI3L1- and CHI3L2-induced ERK1/2 phosphorylation suppression. This apparently indicated that initial steps of receptor-mediated endocytosis was obligatory for CHI3L1- and CHI3L2-accociated MAPK signaling in 293 cells. At the same time, Dynasore Hydrate, specific inhibitor of dynamin-mediated clathrin-coated vesicle formation, blocked only CHI3L1-induced ERK1/2 phosphorylation, showing that in contrast to CHI3L2, CHI3L1-accociated MAPK signaling in 293 cells required coated vesicle formation. Same as 293 and U-251 cell medium supplementation by obtained from E. coli recombinant protein, secretion of CHI3L2 after lentivirus-mediated transduction of corresponding cDNA into 293 cells resulted in cell growth arrest under serum-free cultivation. However, under serum-supplemented culturing, analysis of CHI3L2-ectopically expressing 293 cells revealed increasing of cell viability and capacity for substrate-independent growth similarly to CHI3L1-oncogene transduction. Thus, it was shown that in contrast to CHI3L1 oncogene, CHI3L2 gene has oncogenic and tumor-suppression properties dependending on microenvironment conditions. Key words: CHI3L1, CHI3L2, malignant transformation, cell viability, signaling pathways activation.

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. Кавсан Вадим Мусійович

2. Kavsan Vadym Musiyovych

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. Стойка Ростислав Степанович

2. Стойка Ростислав Степанович

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. Погрібний Петро Васильович

2. Погрібний Петро Васильович

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

VIII. Заключні відомості

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