Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0421U101717

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 18-05-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Баканович Юлія Віталіївна
2. Bakanovych Iuliia

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 02.00.03

Назва наукової спеціальності: Органічна хімія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 11-05-2021

Спеціальність за освітою: високі технології

Місце роботи здобувача: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, м. Київ, 01033, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 26.001.25

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, м. Київ, 01033, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, м. Київ, 01033, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 31.21

Тема дисертації:

1. Синтез та дослідження пептидів, задіяних у транспорті наночастинок та біологічно активних сполук через ліпідні мембрани.

2. Synthesis and research of peptides involved in the transport of nanoparticles and biologically active compounds across lipid membranes.

Реферат:

1. Дисертаційну роботу присвячено дослідженню будови та транспортних властивостей трансмембранного протеїну білітранслокази, клітинопроникних пептидів з наночастинами, та світлочутливих «степлених» пептидів, здатних до фотоперемикання, встановленню основних принципів їх використання для транспорту вантажів всередину еукаріотичних клітин. Використовуючи метод ЯМР та молекулярну динаміку, вивчено структуру і властивості у модельних міцелярних середовищах, що мімікрують мембрану, четвертого трансмембранного сегмента протеїну білітранслокази TM4. Проведено дослідження внутрішньоклітинної доставки наночасток на основі SiC. Розроблено і експериментально перевірено гіпотезу про те, що застосовуючи клітинопроникні пептиди, можна здійснити інтерналізацію наночастинок як в клітини, що

діляться, так і в клітини, що не діляться. Розроблено дизайн та проведено синтез світлочутливих «степлених» пептидів, здатних інгібувати взаємодію p53-MDM2. Одержані сполуки були досліджені за допомогою КД-спектроскопії та виміряна їх інгібуюча активність до протеїну MDM2. Для покращення клітинної проникності пептидоміметики було модифіковано введенням залишку аргініну у різні положення пептидного ланцюга. Показано, що подібні пептидомиметики є песпективними кандидатами у ліки для фотодинамічної терапії онкозахворювань. Ключові слова: мембрана, трансмембранний протеїн, клітинопроникний пептид, наночастинки, «степлений» пептид.

2. The thesis is devoted to study of structure and transport properties of transmembrane protein bilitranslocase, conjugates of cell-penetrating peptides with nanoparticles which were obtained by electrochemical anodation of polycrystallic slilcon carbide, and also study of photosensitive stapled peptides. This work devoted to establishing main principles of cell-penetrating peptides usage for transport of bilogical active organic substances and nanoparticels into eykariotic cells. Forth segment of bilitranslocase, TM4 was studied by NMR, its structure and properties in model micellar media was determined. By NMR data it was found that TM4 fragment contains two proline residues near N-terminus, in positions 254 and 258 respectively. In two different micellar media, the X-Pro peptide bonds are in trans-conformation. It was found by molecular dynamics calculations that secondary structure motif of TM4 peptide is a stable □-helix in both SDS and DPC micelles. It was also found by RDF data analysis that central □-helix of TM4 fragment has different character in different media: hydrophobic in anionic SDS and amphiphilic in zwitterionic DPC micellar media. Cell uptake of SiC nanoparticles was studied. It was proposed and proved by experiment that SAP-derived cell-penetrating peptides allow nanoparticles cell internalization into both proliferating and non-proliferating cells. For each SiC-nanoparticles, modification corresponding the CPP was chosen in the way that the surface functional groups of SiC-NP form non-covalent (supramolecular) bonds with complementary CPP side chains. Fluorescent microscopy was used to establish that treatment of SiC NP(-) with SAP peptide and SiC-NPs(+) with SAP-E peptide facilitates cell internalization of nanoparticles. It was proven that successful nanoparticle delivery into cells strongly depends on peptide carrier, surface functional groups of nanoparticles, its ionization state and complemention between nanoparticle and peptide side chains charge. Light-sensitive staples peptides – inhibitors of p53-MDM2 interaction – were designed and synthesized by the double-click reaction. For this, three diarylethene linkers with alkyne groups were synthesized. A linear peptide precursor pDI-E was used as the design template, which is known as effective MDM2 binder. It was modified by introduction of non-natural aminoacid – azidoornitine into proper positions of peptide chain. With the aid of azide-alkyne [3+2]-cycloaddition reaction the library of photosensitive stapled peptides was synthesized. These peptidomimetics were obtained in both open and closed photoforms and their photophysical and biological properties were studied by CD spectroscopy and competitive fluorescent polarization assay. It was found that introduction of the photoswitch in the peptide molecules allows regulation of binding affinity of stapled peptide with target MDM2 protein. The best achieved open:closed photoform binding affinity ratio is 8,3. To improve the cell penetrating ability of peptidomimetics, starting linear precursor was modified by arginine residues at six different amino asid positions. It was found that one of arginine variants is cell-permeable and increase p53 concentration inside T22 cells more then 100-fold. These results show that such an approach is suitable for increasing cell permeability of diarylethene-based stapled pDI-E derived peptides. It is an important result for future development of photocontrolled drug candidates for cancer treatment. Keywords: membrane, transmembrane protein, cell-penetrating peptide, nanoparticles, stapled peptide.

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. Комаров Ігор Володимирович
2. Комаров Ігор Володимирович

Кваліфікація: д.х.н., 02.00.03

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. Смолій Олег Борисович
2. Smolii Oleg

Кваліфікація: д.х.н., 02.00.10

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. Роженко Олександр Борисович
2. Rozhenko Oleksandr

Кваліфікація: д. х. н., 02.00.03

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	Воловенко Юліан Михайлович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Воловенко Юліан Михайлович
Відповідальний за підготовку облікових документів	
Реєстратор	
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Т.А.