Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U002724

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 24-07-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Красницька Дар'я Андріївна
2. Daria A. Krasnytska

Кваліфікація: 091

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-8274-258X

Вид дисертації: доктор філософії

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 48026 (091 Біологія)

Дата захисту:

Спеціальність за освітою: Біологія

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Сектор науки: Не застосовується

III. Відомості про дисертацію

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 09.091.05

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:

Сектор науки: Академічний

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

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:

Сектор науки: Академічний

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.27

Тема дисертації:

1. Експресія генів родини Homeobox у клітинах гліоми за умов гіпоксії та пригнічення IRE1
2. Expression of Homeobox family genes in glioma cells under hypoxia and IRE1 inhibition

Реферат:

1. Дисертація присвячена дослідженню ролі стресу ендоплазматичного ретикулума в регуляції експресії генів, що кодують ключові транскрипційні фактори родини Homeobox. Об’єктом дослідження були молекулярні механізми регуляції експресії генів транскрипційних факторів родини Homeobox та деяких мікроРНК за умов пригнічення IRE1, основного сигнального протеїну стресу ендоплазматичного ретикулума, а також гіпоксії, дефіциту глутаміну і глюкози. Метою роботи було дослідження впливу гіпоксії та дефіциту глутаміну і глюкози на експресію генів транскрипційних факторів родини Homeobox у клітинах гліобластоми U87MG в залежності від функціональної активності IRE1. У ході виконання роботи були використані такі

методи біохімії та молекулярної біології як культивування стабільно трансфікованих клітин гліобластоми з пригніченою лише ендорибонуклеазною активністю ERN1 та клітин без обох ензиматичних активностей цього сигнального протеїну, виділення РНК, визначення концентрації та спектральних характеристик отриманих препаратів РНК за допомогою нано-спектрофотометра, синтез комплементарних ДНК шляхом зворотної транскрипції, а також методи кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі для визначення рівня експресії мРНК досліджених транскрипційних факторів і мікроРНК, сайленсінг мРНК,електрофоретичний аналіз нуклеїнових кислот, методи біоінформатики та статистичної обробки результатів. Проведеними дослідженнями були виявлені виражені зміни рівня експресії генів транскрипційних факторів родини Homeobox у культурі клітин гліобластоми лінії U87MG за умов пригнічення IRE1/ERN1, і показано, що зміни в експресії досліджених генів є гено-специфічними і залежать від типу нокдауну ERN1. Було продемонстровано, що пригнічення ендорибонуклеазної та протеїнкіназної активностей сигнального протеїну ERN1 змінює чутливість більшості генів родини Homeobox до гіпоксії, а це свідчить про залежний від ERN1 контроль гіпоксичної регуляції рівня експресії більшості досліджених нами генів цих транскрипційних факторів. Показано, що експресія більшості досліджених генів родини Homeobox є чутливою до дефіциту як глутаміну, так і глюкози, і що пригнічення сигнального шляху стресу ендоплазматичного ретикулума ERN1 переважно модифікує їхні ефекти. Ці результати вказують на ERN1-залежний характер чутливості клітин гліобластоми до забезпечення їх глюкозою та глутаміном. Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше показано, що експресія досліджуваних генів родини Homeobox залежить від протеїну IRE1/ERN1 - основного сигнального шляху стресу ендоплазматичного ретикулуму. Результати продемонстрували важливу роль ендорибонуклеази ERN1 в регуляції експресії генів ZEB2 і TGIF1, а також важливу роль протеїнкінази ERN1 як ключового регулятора експресії генів PBX3, PRRX1, PAX6 і PBXIP1. Принципово нові результати отримано при вивченні гіпоксичної регуляції проонкогенного гена SPAG4 в клітинах гліобластоми, що продемонструвало різке зниження його чутливості до гіпоксії за умов пригнічення ERN1 і свідчить про можливу участь транскрипційного фактора SPAG4 у зниженні інтенсивності проліферації цих клітин за умов нокдауну ERN1. Практичне значення отриманих результатів полягає у виявленні ролі протеїнкіназної активності ERN1 у регуляції експресії генів, пригнічення якої може бути причетним до посиленої інвазивності клітин гліоми шляхом індукції експресії генів PBX3, PRRX1, PAX6 і PBXIP1, а також в ідентифікації мікроРНК, які контролюють експресію мРНК ZEB2 і PAX6 на пост-трансляційному рівні і можуть бути потенційними мішенями для пригнічення проліферації клітин гліобластоми.

2. The dissertation is devoted to the study of the role of endoplasmic reticulum stress in regulating the expression of genes encoding key transcription factors of the Homeobox family. The object of the study was the molecular mechanisms of regulation of gene expression of Homeobox transcription factors and some microRNAs under conditions of inhibition of IRE1, the main endoplasmic reticulum stress signaling protein, as well as hypoxia, glutamine and glucose deficiency. The aim of the study was to investigate the effect of hypoxia and glutamine and glucose deficiency on the expression of Homeobox transcription factors in U87MG glioblastoma cells depending on the functional activity of IRE1. In the course of the work, such methods of biochemistry and molecular biology were used in the cultivation of stably transfected glioblastoma cells with suppressed endoribonuclease activity of ERN1 and cells without both enzymatic activities of this signaling protein, RNA isolation, determination of the concentration and spectral characteristics of the obtained drugs RNA using a nano-spectrophotometer, synthesis of complementary DNA by reverse transcription, as well as real-time quantitative polymerase chain reaction methods for determining the level of mRNA expression of the studied transcription factors and microRNAs, mRNA silencing, electrophoretic analysis of nucleic acids, methods of bioinformatics and statistical processing of results. Our studies revealed marked changes in the expression level of Homeobox transcription factors in U87MG glioblastoma cell culture under conditions of IRE1/ERN1 inhibition and showed that changes in the expression of the studied genes are gene-specific and dependent on the type of ERN1 knockdown. It has been demonstrated that inhibition of endoribonuclease and protein kinase activities of the ERN1 signaling protein changes the sensitivity of most Homeobox genes to hypoxia, which indicates that ERN1 is involved in the control of hypoxic regulation of the

expression level of most of the genes of these transcription factors studied. It was shown that the expression of most of the studied Homeobox genes is sensitive to both glutamine and glucose deficiency, and that inhibition of the endoplasmic reticulum stress signaling pathway by ERN1 mainly modifies their effects. These results indicate the ERN1-dependent nature of the sensitivity of glioblastoma cells to glucose and glutamine supply. The scientific novelty of this work is that, for the first time it was shown that the expression of studied Homeobox genes is dependent on IRE1/ERN1 protein, the main signaling pathway of endoplasmic reticulum stress. The results demonstrated an important role of the ERN1 endoribonuclease in the regulation of ZEB2 and TGIF1 gene expression, and an important role of ERN1 protein kinase as a key regulator of PBX3, PRRX1, PAX6, and PBXIP1 gene expression. Fundamentally new results were obtained when studying the hypoxic regulation of the pro-oncogenic homeobox gene SPAG4 in glioblastoma cells, which demonstrated a sharp decrease in its sensitivity to hypoxia under conditions of ERN1 suppression and which indicates the possible participation of the SPAG4 transcription factor in reducing the intensity of proliferation of these cells under conditions of ERN1 knockdown. The practical significance of the obtained results lies in revealing the role of protein kinase ERN1 in the regulation of gene expression, the suppression of which may be involved in increased invasiveness of glioma cells by inducing the expression of PBX3, PRRX1, PAX6 and PBXIP1 genes, as well as in the identification of microRNAs that control the expression of ZEB2 and PAX6 mRNA at the post-translational level and may be potential targets for inhibition of glioblastoma cell proliferation.

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: Не застосовується

Підсумки дослідження: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- ▯ Krasnytska D.A., Khita O.O., Tsymbal D.O., Luzina O.Y., Cherednychenko A.A., Kozynkevych H.E., Bezrodny B.H., Minchenko D.O. The impact of glutamine deprivation on the expression of MEIS3, SPAG4, LHX1, LHX2, and LHX6 genes in ERN1 knockdown U87 glioma cells. Endocr Reg. 2022, 56 (1): 38-47. doi:10.2478/enr-2022-0005.
- ▯ Krasnytska D.A., Viletska Y.M., Minchenko D.O., Khita O.O., Tsymbal D.O., Cherednychenko A.A., Kozynkevych H.E., Oksiom N.S., Minchenko O.H. ERN1 dependent impact of glucose and glutamine deprivations on PBX3, PBXIP1, PAX6, MEIS1, and MEIS2 gene expressions in U87 glioma cells. Endocr Reg. 2023, 57 (1): 37-47. doi:10.2478/enr-2023-0005.
- ▯ Minchenko D.O., Krasnytska D.A., Khita O.O., Viletska Y.M., Rudnytska O.V., Kozynkevych H.E., Hoian S.L., Minchenko O.H. Knockdown of ERN1 modifies the impact of glutamine deprivation on TGIF1, ZEB2, NKX3-1, PRRX1, and SLC1A5 gene expressions in U87 glioblastoma cells. J Endocr Diabetes Res, BioRes Scientia. 2023, 1:1-10. doi:10.59657/jedr.brs.23.004.
- ▯ Krasnytska D.A., Khita O.O., Viletska Y.M., Minchenko D.O., Halkin O.V., Rudnytska O.V., Hoian S.L., Minchenko O.H. ERN1 knockdown modifies the hypoxic regulation of homeobox gene expression in U87MG glioblastoma cells. Endocr Reg. 2024, 58(1): 47-56. doi:10.2478/enr-2024-0006.

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: 0121U100662, 0117U002624

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мінченко Олександр Григорович
2. Oleksandr H. Minchenko

Кваліфікація: д.б.н., член-кор. НАН України, професор, 14.01.14

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-7093-5173

Додаткова інформація: Scopus Author ID: 7005583749

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:

Сектор науки: Академічний

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Телегеєв Геннадій Дмитрович
2. Gennady D. Telegeev

Кваліфікація: д.б.н., проф., 03.00.03

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0003-0270-4397

Додаткова інформація: Scopus Author ID: 6507133675

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:

Сектор науки: Академічний

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Моргун Богдан Володимирович

2. Bogdan V. Morgun

Кваліфікація: д. б. н., член-кор. НАН України, 03.00.22

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-7041-6894

Додаткова інформація: Scopus Author ID: 14043974200

Повне найменування юридичної особи: Інститут клітинної біології та генетичної інженерії Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 04591245

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 148, Київ, 03143, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Академічний

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бабіч Лідія Григорівна

2. Lidiya H. Babich

Кваліфікація: д. б. н., с.н.с., 03.00.04

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-6882-4239

Додаткова інформація: Scopus Author ID: 7006036278

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:

Сектор науки: Академічний

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Векліч Тетяна Олександрівна

2. Tetyana O. Veklich

Кваліфікація: д.б.н., с.д., 03.00.04

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-9499-4568

Додаткова інформація: Scopus Author ID: 8341488600

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:

Сектор науки: Академічний

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Тихомиров Артем Олександрович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Тихомиров Артем Олександрович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Красницька Дар'я Андріївна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна