Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U000997

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 26-03-2025

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Слюсар Мирослава Юріївна
2. Myroslava Y. Sliusar

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3296-1482

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

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

Дата захисту: 02-06-2025

Спеціальність за освітою: Біологія

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 8157

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:

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:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.27

Тема дисертації:

1. Молекулярні механізми регуляції експресії генів синтезу серину у клітинах гліоми
2. Molecular mechanisms of the serine synthesis gene regulation in glioma cells

Реферат:

1. Об’єктом дослідження були молекулярні механізми регуляції експресії генів синтезу серину за умов пригнічення активності ERN1, а також за гіпоксії, дефіциту глутаміну та глюкози. Мета роботи – дослідити експресію генів синтезу серину у нормальних астроцитах та клітинах гліобластоми з пригніченою активністю ERN1, а також за дії гіпоксії і дефіциту глутаміну та глюкози. Були використані сучасні методи біохімії і молекулярної біології, кількісний ПЛР, сайленсінг, вестерн-блот та генетично модифіковані клітини гліобластоми. Вперше була виявлена залежність рівня експресії генів синтезу серину від пригнічення сигнального протеїну ERN1, причому зміни в їх експресії для більшості генів були різними у клітинах без обох ензиматичних активностей ERN1 і клітинах без його ендорибонуклеазної активності ERN1, що вказує на різні механізми їх регуляції. Виявлено зниження експресії генів синтезу серину у клітинах з пригніченою функціональною активністю ERN1, що добре узгоджується з їх зниженим проліферативним потенціалом,

оскільки посилення експресії ензимів синтезу серину є важливою умовою посиленого росту злоякісних пухлин. Отримані результати продемонстрували важливу роль ендорибонуклеази ERN1 у регуляції експресії гена ATF4, оскільки як у клітинах гліоми з пригніченою ендорибонуклеазною активністю сигнального протеїну ERN1, так і у клітинах без обох ензиматичних активностей ERN1 рівень експресії цього гена істотно не відрізнявся за величиною. Вперше показано, що саме протеїнкіназна активність ERN1 є важливим регулятором експресії генів PHGDH, SHMT1 та SHMT2, оскільки інгібування ендорибонуклеазної активності цього сигнального протеїну істотно не впливало на рівень їх експресії, і лише за умов пригнічення протеїнкіназної і ендорибонуклеазної активностей протеїну ERN1 рівень експресії цих генів змінювався. Вперше встановлено, що експресія всіх досліджених генів є чутливою до гіпоксії у клітинах гліобластоми, але змінювалася по-різному як за величиною ефекту, так і за напрямком змін. Виявлено, що пригнічення обох ензиматичних активностей сигнального протеїну ERN1 змінює чутливість генів PHGDH, PSAT1, PSPH та ATF4 до гіпоксії, а це свідчить про залежний від ERN1 контроль гіпоксичної регуляції рівня експресії цих генів. Отримані результати є підґрунтям для розкриття механізмів резистентності пухлинних клітин, у тому числі і клітин гліобластоми, до токсичних ефектів гіпоксії за умов стресу ендоплазматичного ретикулума. Практичне значення отриманих результатів полягає у виявленні ролі протеїнкінази та ендорибонуклеази ERN1 у зменшенні експресії генів синтезу серину і пригніченні проліферації клітин гліоми. Ідентифіковані мікроРНК, які контролюють експресію мРНК PSAT1, PSPH і SHMT1 на пост-трансляційному рівні, можуть бути потенційними мішенями для пригнічення проліферації клітин гліобластоми. Виявлені нами молекулярні механізми стійкості клітин гліобластоми до токсичних ефектів гіпоксії за стресу ендоплазматичного ретикулума важливі для лікування злоякісних пухлин. Результати цього дослідження включені до робочої програми навчальної дисципліни: «Сучасні наукові підходи біохімії та біотехнології» для здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії (третього освітньо-наукового рівня) за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

2. The object of the study was the molecular mechanisms of regulation of the expression of serine synthesis genes under conditions of inhibition of ERN1 activity, as well as under hypoxia, glutamine, and glucose deficiency. The work aims to investigate the expression of serine synthesis genes in normal astrocytes and glioblastoma cells with suppressed ERN1 activity and under the influence of hypoxia and glutamine and glucose deficiency. Modern biochemistry and molecular biology methods, quantitative PCR, silencing, Western blot, and genetically modified glioblastoma cells were used. For the first time, the dependence of the expression level of serine synthesis genes on the inhibition of the ERN1 signaling protein was revealed, and changes in their expression for most genes were different in cells without both enzymatic activities of ERN1 and cells without its endoribonuclease activity of ERN1, which indicates different mechanisms of their regulation. A decrease in the expression of serine synthesis genes was found in cells with suppressed ERN1 functional activity, which is in good agreement with their reduced proliferative potential since increased expression of serine synthesis enzymes is an important condition for enhanced growth of malignant tumors. The results obtained demonstrated the important role of the endoribonuclease ERN1 in regulating ATF4 gene expression since the expression level of this gene did not differ significantly in magnitude in both glioma cells with suppressed endoribonuclease activity of the signaling protein ERN1 and in cells without both enzymatic activities of ERN1. It was shown for the first time that the protein kinase activity of ERN1 is an important regulator of the expression of the PHGDH, SHMT1, and SHMT2 genes since inhibition of the endoribonuclease activity of this signaling protein did not significantly affect their expression level, and only under conditions of inhibition of the protein kinase and endoribonuclease activities of the ERN1 protein did the expression level of these genes change. For the first time, it was established that the expression of all the studied genes is sensitive to hypoxia in glioblastoma cells, but changed differently in both the magnitude of the effect and the direction of the changes. It was found that inhibition of both enzymatic activities of the signaling protein ERN1 changes the sensitivity of the PHGDH, PSAT1, PSPH, and ATF4 genes to hypoxia, which indicates ERN1-dependent control of hypoxic regulation of the expression level of these genes. These results provide the basis for revealing the molecular mechanisms of glioblastoma cell resistance to hypoxia toxicity under endoplasmic reticulum stress. The practical significance of these results lies in elucidating the role of protein

kinase and endoribonuclease ERN1 in decreasing the expression of serine synthesis genes and inhibiting glioma cell proliferation. The identified miRNAs that control the expression of PSAT1, PSPH, and SHMT1 mRNAs at the post-translational level may be potential targets for inhibiting glioblastoma cell proliferation. The molecular mechanisms we have identified for the resistance of glioblastoma cells to the toxic effects of hypoxia during endoplasmic reticulum stress are important for cancer treatment. The results of this study are included in the working program of the academic discipline: "Modern scientific approaches to biochemistry and biotechnology" for higher education applicants for the degree of Doctor of Philosophy (third educational and scientific level) in the specialty 091 Biology and Biochemistry.

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:

- □ Sliusar MY, Minchenko DO, Khita OO, Tsymbal DO, Viletska YM, Luzina OY, Danilovskyi SV, Ratushna OO, Minchenko OH. Hypoxia controls the expression of genes responsible for serine synthesis in U87MG cells on ERN1-dependent manner. Endocrine Regulations, 2023, 57(4): 252-261. doi:10.2478/enr-2023-0028
- □ Minchenko OH, Sliusar MY, Khikhlo YP, Halkin OV, Viletska YM, Khita OO, Minchenko DO. Knockdown of ERN1 disturbs the expression of phosphoserine aminotransferase 1 and related genes in glioblastoma cells. Arch Biochem Biophys, 2024, 759: 110104. doi: 10.1016/j.abb.2024.110104
- □ Minchenko OH, Sliusar MY, Khita OO, Minchenko DO, Viletska YM, Halkin OV, Levadna LO, Cherednychenko AA, Khikhlo YP. Inhibition of signaling protein ERN1 increases the sensitivity of serine synthesis gene expressions to glucose and glutamine deprivations in U87MG glioblastoma cells. Endocr Reg, 2024, 58(1): 91-100. doi:10.2478/enr-2024-0010
- □ Minchenko OH, Sliusar MY, Khita OO, Viletska YM, Luzina OY, Danilovskyi SV, Minchenko DO. Endoplasmic reticulum stress-dependent regulation of the expression of serine hydroxymethyltransferase 2 in glioblastoma cells. Endocr Regul, 2024, 58(2): 144-152. doi:10.2478/enr-2024-0016

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: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: № ДР 0121U100662

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., професор, 14.01.14

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-7093-5173

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:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Моргун Богдан Володимирович
2. Morhun Bohdan V.

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

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:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Телегєєв Геннадій Дмитрович
2. Gennady D. Telegeev

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-0270-4397

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:

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 ORCID ID: 0000-0002-6882-4239

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:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Векліч Тетяна Олександрівна
2. Tetyana O. Veklich

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-9499-4568

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:

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	Слюсар Мирослава Юріївна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна