

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Дар'ї КРАСНИЦЬКОЇ «ЕКСПРЕСІЯ ГЕНІВ РОДИНИ НОМЕОВОХ У КЛІТИНАХ ГЛІОМИ ЗА УМОВ ГІПОКСІЇ ТА ПРИГНІЧЕННЯ IRE1»

представлену на здобуття наукового ступеня
доктора філософії
у галузі знань 09 – Біологія,
за спеціальністю 091 – Біологія

Дисертаційна робота КРАСНИЦЬКОЇ Дар'ї Андріївни присвячена вивченню впливу гіпоксії та дефіциту глутаміну і глюкози на експресію генів транскрипційних факторів родини Номеовох у клітинах гліобластоми U87MG в залежності від функціональної активності IRE1. Сьогодні доведено, що інтенсивний ріст злоякісних пухлин супроводжується стресом ендоплазматичного ретикулума та гіпоксією. Сенсорний протеїн IRE1/ERN1 запускає сигнальний шлях стресу ER і є необхідним фактором для виживання пухлинних клітин. Доведено, що цей протеїн володіє кіназною та ендорибонуклеазною активностями. Пригнічення цих активностей веде до зниження проліферації клітин гліоми. Таким чином, дослідження IRE1-залежних механізмів контролю над процесами проліферації клітин гліоми є актуальним питанням.

В роботі вперше показано, що за умов пригнічення IRE1/ERN1, основного сигнального шляху стресу ендоплазматичного ретикулума, відбувається зміна рівня експресії генів транскрипційних факторів родини Номеовох у культурі клітин гліобластоми лінії U87MG. Зміни в експресії ключових транскрипційних факторів, зокрема родини Номеовох, є одним з механізмів перепрограмування геному у пухлинних клітинах. Вперше показано, що експресія більшості генів транскрипційних факторів родини Номеовох є чутливою до гіпоксії. Цікаво, що пригнічення ендорибонуклеазної та протеїнкіназної активностей сигнального протеїну ERN1 змінює чутливість генів родини Номеовох до гіпоксії. Показано, що експресія генів родини Номеовох є чутливою до дефіциту як глутаміну, так і глюкози, і що пригнічення ERN1 модифікує їх ефекти.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що одержані експериментальні дані можуть бути підґрунтям у пошуку молекулярних мішеней, регуляція експресії яких веде до зменшення резистентності пухлинних клітин до токсичних ефектів гіпоксії.

Дисертаційна робота виконувалась протягом 2020–2024 рр. у відділі молекулярної біології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України у рамках проведення планових досліджень за бюджетними темами № ДР 0117U002624 (2017–2021 рр.) та № ДР 0121U100662 (2021–2025 рр.).

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень були представлені на міжнародних та вітчизняних конференціях.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 робіт, з них 4 статті в іноземних фахових наукових виданнях, три з яких представлені в базах Scopus і PubMed, та 5 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій і конгресів.

Дисертаційна робота Дар'ї КРАСНИЦЬКОЇ викладена на 153 сторінках друкованого тексту за класичним планом та містить такі розділи: «Анотація», «Вступ», «Огляд літератури», «Матеріали та методи досліджень», «Результати досліджень» «Обговорення результатів», «Висновки», «Список використаних джерел», «Додаток 1».

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

Запитання:

1. На мою думку, варто було б скоротити формулювання мети роботи, видалити зайву деталізацію - Мета роботи: дослідити вплив гіпоксії та дефіциту глутаміну і глюкози на експресію генів транскрипційних факторів родини Nfe2b3 у клітинах гліобластоми U87MG в залежності від функціональної активності IRE1.

2. Сенсорно-сигнальний шлях IRE1 – сигнальний шлях стресу ендоплазматичного ретикулума, який реагує на неправильне згортання протеїнів. Цей протеїн володіє двома активностями - протеїнкіназною та ендорибонуклеазною. Але для прояву цих ферментативних активностей має відбутися дисоціація IRE1 від шаперону BiP. Які чинники сприяють дисоціації IRE1 від шаперону BiP?

3. Дар'я Андріївна пише, що інгібування сигнального шляху ERN1 пригнічує проліферацію клітин гліоми. Теоретично, інгібування цього протеїну можна досягти за рахунок стабілізації комплексу IRE1-шаперон BiP. Чи проводились такі дослідження?

4. стр.61. Перший експериментальний розділ називається «3.1. Експресія генів родини Nfe2b3 у клітинах гліобластоми з пригніченою функцією сигнального протеїну IRE1». На мою думку, спочатку має бути наведена інформація про експресію цих генів у контрольних клітинах, а потім вже можна переходити до опису результатів дослідження змін, які викликає інгібування однієї чи обох ферментативних активностей протеїну IRE1.

5. Другий висновок роботи пропоную подати у такій редакції: Виявлено, що зниження рівня експресії генів *ZEB2* та *TGIF1* опосередковане пригніченням ендорибонуклеазної активності ERN1, а генів *PBX3* і *PRRX1* - пригніченням його протеїнкіназної активності.

Зауваження:

1. Перевірити текст на наявність переносів у словах, форматувати у відповідності з вимогами без переносів у словах.

2. Ввести однотипність написання назви родини Nfe2b3. В роботі ця назва зустрічається у трьох варіантах.

3. Після підписів рисунків має бути пробіл.

4. Бажано ввести однотипність наведення статистичної достовірності: або на рисунку, або у підписах до рисунку.

5. Поля усіх сторінок мають бути однаковими. З правил: «Текст дисертації необхідно друкувати, залишаючи поля таких розмірів: ліве - не менше 20 - 25 мм, праве - не менше 10 мм, верхнє - не менше 20 мм, нижнє - не менше 20 мм».

6. Не для всіх посилань наведені doi. Зокрема, у посиланнях на статті співробітників відділу, які були опубліковані у 2014 та 2015 роках в Ukrainian

biochemical journal, doi не наведені. В цьому журналі doi статей вказані починаючи з 2013 р.

Наведені вище запитання та зауваження не знижують наукової цінності дисертаційної роботи, оскільки вони стосуються переважно інтерпретації результатів чи форматування тексту і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Висновок про відповідність роботи встановленим вимогам:

Наведений вище аналіз дисертаційної роботи є підставою для висновку про те, що дисертаційна робота КРАСНИЦЬКОЇ Дар'ї Андріївни на тему «ЕКСПРЕСІЯ ГЕНІВ РОДИНИ НОМЕОВОХ У КЛІТИНАХ ГЛІОМИ ЗА УМОВ ГІПОКСІЇ ТА ПРИГНІЧЕННЯ IRE1» відповідає галузі знань 09 Біологія, спеціальності 091 Біологія та сучасним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій», а також затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

Враховуючи високий науковий рівень дисертації і наукових публікацій здобувача, зокрема новизни представлених експериментальних результатів, їх наукової значимості, робота КРАСНИЦЬКОЇ Дар'ї Андріївни «ЕКСПРЕСІЯ ГЕНІВ РОДИНИ НОМЕОВОХ У КЛІТИНАХ ГЛІОМИ ЗА УМОВ ГІПОКСІЇ ТА ПРИГНІЧЕННЯ IRE1» може бути рекомендована до офіційного захисту.

Рецензент –
доктор біологічних наук,
старший науковий співробітник,
провідний науковий співробітник
відділу біохімії м'язів
Інституту біохімії
ім. О.В. Палладіна НАН України

Лідія Бабіч

Лідія БАБІЧ

