

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 є актуальним дослідженням, оскільки присвячена дослідженню впливу гіпоксії та дефіциту глутаміну і глюкози на експресію генів транскрипційних факторів родини Номеових у клітинах гліобластоми U87MG в залежності від функціональної активності IRE1, а також роль протеїнкінази і ендорибонуклеази цього сигнального протеїну в опосередкованій стресом ендоплазматичного ретикулума регуляції експресії цих генів та їх можливий вклад у анти-проліферативний ефект, обумовлений пригніченням IRE1.

Відомо, що гліоми є найбільш поширеними первинними пухлинами центральної нервової системи, а їхня стійкість до терапії та високоагресивна поведінка змушують розробляти нові стратегії протипухлинної терапії. Тому актуальним є дослідження молекулярних механізмів, що лежать в основі патогенезу цих пухлин з метою покращення існуючих та створення нових перспективних стратегій протипухлинної терапії. Відомо, що стрес ендоплазматичного ретикулума та гіпоксія є надзвичайно важливими факторами інтенсивного росту злоякісних пухлин шляхом перепрограмування геному для ангіогенезу, посиленого забезпечення пухлини поживними речовинами, резистентності пухлинних клітин до різних токсичних речовин. Тому детальне вивчення регуляторних механізмів, що лежать в основі цих процесів буде сприяти кращому розумінню молекулярних механізмів росту злоякісних пухлин та пошуку нових підходів боротьби з ними. Все це свідчить про важливий і доцільний напрямок досліджень, обраний дисертанткою.

В зробленому Дар'єю Андріївною огляді літератури наводяться дані стосовно сучасних уявлень про роль стресу ендоплазматичного ретикулума в регуляції метаболізму та процесів проліферації в нормі та за пухлинного росту. При цьому авторкою було проаналізовано досить велику кількість нових, переважно закордонних публікацій, що мають безпосереднє відношення до теми дисертації.

Дисертаційна робота Дар'ї КРАСНИЦЬКОЇ виконана на сучасному методичному рівні. В ній використовуються методи біохімії та молекулярної біології: культивування стабільно трансфікованих клітин гліобластоми, виділення РНК, визначення концентрації та спектральних характеристик отриманих препаратів РНК за допомогою нано-спектрофотометра, синтез комплементарних ДНК, а також методи кількісної полімеразної ланцюгової реакції, сайленсінг мРНК, електрофоретичний аналіз нуклеїнових кислот, методи біоінформатики та статистичної обробки результатів.

В роботі було досліджено вплив пригнічення IRE1 у клітинах гліобластоми на рівень експресії генів транскрипційних факторів родини

Номеобокс, а також вплив дефіциту глутаміну на експресію генів родини Номеобокс у клітинах гліобластоми в залежності від пригнічення сигнального протеїну IRE1. Було показано, що пригнічення ERN1 по-різному змінює експресію гомеобокс генів, причому різними механізмами і що протеїнкіназа ERN1 є важливим регулятором експресії генів. Виявлено, що зниження рівня експресії генів *ZEB2* та *TGIF1* за умов пригнічення ERN1 опосередковано ендорибонуклеазою цього сигнального протеїну, а генів *PBX3* і *PRRX1* – його протеїнкіназою. Встановлено, що експресія більшості досліджених генів транскрипційних факторів родини гомеобокс є чутливою до дефіциту глутаміну та глюкози, але по-різному і залежить від ERN1.

Результати досліджень, які викладені в дисертації КРАСНИЦЬКОЇ Дар'ї Андріївни опубліковані у відкритому друку фахових видань у вигляді 9 робіт, з них 4 статті в іноземних фахових наукових виданнях, які представлені в базах Scopus і PubMed, та 5 тез доповідей у матеріалах закордонних та міжнародних наукових конференцій і конгресі.

У дисертаційній роботі відсутні порушення академічної доброчесності. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Побудова і написання дисертації повністю відповідають вимогам ДАК. Основний науково-експериментальний матеріал викладено на 153 ст., ілюстровано 47 рисунками та 6 таблицями. Список цитованої літератури нараховує 165 посилань.

Хочу відмітити, що дуже добре прикрасили роботу схеми наведені на рис. 4.1.1, 4.2.1 та 4.3.1, які добре узагальнюють отримані результати.

Слід зазначити, що дисертація написана дуже грамотно не лише з наукової, але й з орфографічної та стилістичної точки зору. При знайомстві з матеріалами дисертації виникають певні питання та побажання, які варто було б врахувати у майбутній експериментальній роботі.

Запитання:

1. Який молекулярний механізм опосередковує залежність гіпоксичної регуляція експресії досліджених Вами генів від сигнального протеїну ERN1?

2. Вами встановлено, що експресія деяких із генів контролюється протеїнкіназою активністю ERN1, а яким чином і на якому рівні це реалізується?

3. Ви показали, що рівень експресії гена SPAG4 під впливом гіпоксії у контрольних клітинах гліобластоми підвищувався на 487 % (рис. 3.2.8). Як Ви вважаєте, з чим пов'язане таке сильне посилення експресії?

4. У висновках Ви говорите про механізми перепрограмування клітин гліобластоми за умов пригнічення ERN1. Які молекулярні механізми цих змін?

Зауваження:

1. Назви розділів і текст до них мають бути на одній сторінці, а не окремо (наприклад: назва розділу 1.2. на ст. 33, а сам текст починається з 34 ст.; назва розділу 1.7. на ст. 49, а сам текст починається з 50 ст.).

2. При використанні рисунків із даних літератури потрібно у підпису до рисунку ставити посилання на джерело (наприклад, рисунок 1.2.1 на ст. 36).

3. Рисунки потрібно подавати після їх першого згадування у тексті, а не навпаки (наприклад, рисунок 3.2.10 на ст. 83).

Взагалі дисертація написана доброю науковою мовою, але потребує деякого виправлення. Деякі стилістичні та граматичні помилки відмічено у тексті.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам:

Дисертаційна робота КРАСНИЦЬКОЇ Дар'ї в цілому відповідає спеціальності 091 – Біологія та встановленим вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року №44. Зроблені зауваження ні в якому разі не знижують значення отриманих результатів і не впливають на загальну високу оцінку роботи. За актуальністю досліджуваної теми, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, об'ємом експериментального матеріалу, самостійного внеску дослідника і зроблених висновків дисертація дисертаційна робота Дар'ї Андріївни є повним та завершеним дослідженням.

Отже, дисертаційна робота КРАСНИЦЬКОЇ Дар'ї Андріївни «Експресія генів родини Nucleobox у клітинах гліоми за умов гіпоксії та ПРИГНІЧЕННЯ IRE1» може бути представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091- «Біологія».

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



Тетяна ВЕКЛІЧ

