

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Мирослави СЛЮСАР
**“МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ
СИНТЕЗУ СЕРИНУ У КЛІТИНАХ ГЛІОМИ”**

представлену на здобуття наукового ступеня

доктора філософії

у галузі знань 09 – Біологія,

за спеціальністю 091 – Біологія

Дисертаційна робота Мирослави СЛЮСАР присвячена вивченню експресії генів метаболізму серину у клітинах гліоми та молекулярних механізмів регуляції цих процесів. Посилений синтез серину є важливим чинником росту злоякісних пухлин. В роботі досліджується та порівнюється рівень експресії генів метаболізму серину у клітинах гліобластоми лінії U87MG та у нормальних астроцитах людини лінії NHA/TS. Встановлено, що рівень експресії генів метаболізму серину у клітинах гліобластоми U87MG є підвищеним, якщо порівнювати з нормальними астроцитами людини. Подальші зусилля були спрямовані на з'ясування молекулярних механізмів, які б дозволили регулювати метаболізм серину. Добре відомо, що стрес ендоплазматичного ретикулума та гіпоксія є важливими чинниками пухлинного росту. Пригнічення IRE1, сигнального шляху стресу ендоплазматичного ретикулума, призводить до зниження проліферації пухлинних клітин. Здобувачкою доведено, що IRE1/ERN1 задіяний у регуляції експресії генів метаболізму серину. Мирослава СЛЮСАР з'ясувала роль ендорибонуклеазної та протеїнкіназної активностей цього сигнального протеїну в реалізації його впливу на експресію досліджених генів. Також було досліджено дію гіпоксії та дефіциту глутаміну і глюкози на рівень експресії генів ключових ензимів метаболізму серину. Показано, що експресія більшості генів метаболізму серину є чутливою до гіпоксії. Дефіцит як глутаміну, так і глюкози впливав на експресію досліджуваних генів, але по-різному. Результати говорять про ERN1-залежний характер чутливості клітин гліобластоми до забезпечення їх глюкозою та глутаміном. Виходячи з наведеного вище, актуальність цієї роботи сумнівів не викликає.

Успішне виконання роботи значною мірою було забезпечене використанням сучасних методів біохімії та молекулярної біології. Окремо хочу відзначити використання трьох стабільно трансфікованих субліній: 1) трансфіковані порожнім вектором (контрольні клітини гліобластоми), 2) клітини з пригніченою лише ендорибонуклеазною активністю ERN1 і 3) клітини без обох ензиматичних активностей цього сигнального протеїну (ендорибонуклеазної та протеїнкіназної).

Дисертаційна робота виконувалася протягом 2022-2025 рр. у відділі молекулярної біології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України у рамках проведення планових досліджень за бюджетними темами. Маю зазначити, здобувачка була залучена до виконання певних фрагментів роботи починаючи з 2019 р., про що свідчить наявність у переліку публікацій тез доповідей, датованих цими роками. На мою думку, це також суттєво сприяло успішному виконанню роботи.

Дисертаційна робота викладена класичним планом, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, результатів досліджень, їх обговорення, висновків та списку використаних джерел літератури, що включає 205 посилань.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 робіт, з них 4 статті в іноземних фахових наукових виданнях, представлених у базах Scopus, WoS і PubMed, та 7 тез доповідей у матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конференцій і конгресів. Наукові результати дисертації висвітлені у 4 наукових публікаціях, які розкривають основний зміст дисертації.

Загальне враження від прочитаної роботи – вона добре написана та вичитана, результати ретельно проаналізовані.

Проте до роботи є деякі запитання та зауваження:

Запитання:

1. За пухлинного росту змінюється експресія багатьох генів. Поясніть, будь ласка, чому Вас зацікавив саме метаболізм серину у клітинах гліоми як об'єкт дослідження? Які це відкриває перспективи?

2. Тунікаміцин як індуктор стресу ендоплазматичного ретикулума та дослідження його впливу на клітинах гліоми, які вже мають стрес? Яка мета вивчення такого впливу?

Зауваження:

1. На мою думку, формулювання мети можна дещо скоротити, видаливши позначені фрагменти. «Мета роботи: дослідити експресію генів синтезу і метаболізму серину за умов пригнічення функціональної активності ERN1, а також за гіпокеїї та дефіциту глутаміну і глюкози у клітинах гліобластоми лінії U87MG». Усі деталі роботи навести у завданнях.

2. Першим завданням роботи має бути дослідження експресії генів метаболізму серину у контрольних клітинах гліобластоми у порівнянні з нормальними астроцитами.

3. Назва роботи – це головний результат до якого Ви прагнули, отже починати треба саме з експресії генів МЕТАБОЛІЗМУ серину, а вже далі розповідати про вплив різних ефекторів. Ви маєте такий результат, я позначила цей малюнок у тексті, він має бути першим скрізь по тексту і у висновках. Це проста логіка.

4. Я не погоджуюсь з використанням термінів «синтез та метаболізм серину». Метаболізм – це і є СИНТЕЗ і розпад, або анаболізм та катаболізм. Буду наполягати залишити тільки МЕТАБОЛІЗМ або тільки синтез, де про нього йдеться.

5. Потрібно перевірити нумерацію рисунків, позначила жовтим.

6. Рисунки мають наводитися одразу після першого згадування у тексті роботи.

7. Текст на сторінці не може завершуватись заголовком.

8. Перевірити форматування окремих фрагментів роботи.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам:

Дисертаційна робота Мирослави СЛЮСАР в цілому відповідає галузі знань 09 – Біологія за спеціальності 091 – Біологія та за актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, самостійним внеском

дослідження відповідає 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. Наведені запитання та зауваження не знижують наукової цінності дисертаційної роботи, оскільки вони мають дискусійний характер і стосуються переважно інтерпретації отриманих автором результатів та оформлення рукопису.

Враховуючи високий науковий рівень дисертації і наукових публікацій здобувачки, зокрема, новизни представлених експериментальних результатів, їх наукової значимості, робота Мирослави СЛЮСАР «Молекулярні механізми регуляції експресії генів синтезу серину у клітинах гліоми» може бути рекомендована до офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 09 – Біологія за спеціальністю 091 – Біологія.

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

Л.Бабич

Лідія БАБІЧ

