

ВИСНОВОК

наукового керівника про дисертаційну роботу Бджоли Анни Володимирівни на тему «КоАлювання кінази рибосомного білка S6 та його регуляторна роль»,

представлену на здобуття ступення доктора філософії
в галузі знань **09 – Біологія**
за спеціальністю **091 – Біологія**

1. Загальна характеристика здобувача.

Бджола Анна Володимирівна вперше почала займатися науковою роботою в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України в 2014 році як студентка другого курсу ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. У 2017 році Анна Володимирівна закінчила бакалаврат КНУ імені Тараса Шевченка, за спеціальністю «молекулярна біологія», а в 2019 році отримала диплом магістра з відзнакою за спеціальністю «генетика». Анна продовжила своє навчання та наукову діяльність, вступивши в 2019 році до аспірантури в Інститут молекулярної біології та генетики НАН України за спеціальністю «молекулярна біологія» у відділі сигнальних систем клітини.

Задля успішного виконання дисертаційної роботи здобувач опанувала та використовувала низку сучасних експериментальних підходів та методів, а також продемонструвала різнобічні та надзвичайно глибокі теоретичні знання в галузі молекулярної біології, біохімії тощо. Її відданість та ентузіазм до наукової роботи, організованість та здатність підтримувати високу продуктивність за умов сучасних викликів та стресових ситуацій вражають.

Під час виконання дисертаційної роботи Анна Бджола проходила тримісячне стажування у одному із провідних університетів світу - Університетському Коледжі Лондона (UCL) в Англії, що дозволило здобувачу обговорити отримані результати із визнаними експертами в галузі біонаук.

2. Виконання освітньо-наукової програми.

Освітня-наукова програма виконана здобувачем в повному обсязі.

3. Виконання індивідуального плану наукової роботи

Індивідуальний план наукової роботи здобувачки Бджоли А. В. був затверджений рішенням вченої ради Інституту молекулярної біології та генетики НАН України і виконаний в повному обсязі.

4. Актуальність дисертації, мета та завдання дисертації.

Актуальність дисертаційної роботи полягає у важливості глибшого розуміння механізмів регуляції серин/треонінової кінази p70S6K1, яка відіграє ключову роль у клітинному рості, проліферації та метаболізмі. Надмірна активація цього ферменту пов'язана з прогресією раку та метаболічних захворювань, що робить її важливим терапевтичним таргетом і біомаркером.

Одним з перспективних напрямів дослідження є вплив посттрансляційних модифікацій, зокрема КоАлювання, яке може регулювати активність ферментів та захищати їх від оксидативного стресу. Вивчення регуляторного впливу КоАлювання на p70S6K1 може відкрити нові можливості для терапевтичного втручання, особливо в контексті онкологічних та метаболічних патологій. Це дослідження є актуальним не лише для фундаментальної науки, але й для розробки нових підходів до лікування захворювань, зумовлених порушенням сигнальних шляхів за участі p70S6K1.

Метою роботи було дослідити КоАлювання кінази 1 рибосомного білка S6 за різних умов та в різних системах, та з'ясувати функціональне значення цієї модифікації в регуляції S6K1.

Для досягнення мети було визначено наступні **завдання**: створити та охарактеризувати необхідний інструментарій для проведення досліджень, а саме: нові моноклональні антитіла проти Коензиму А альтернативної специфічності; створити рекомбінантну форму конститутивно активної S6K1 та очистити ключовий субстрат кінази - рибосомний білок S6, експресований в бактеріальній системі; з'ясувати можливість КоАлювання S6K1 за умов метаболічного та оксидативного стресів *in cellular* та *in vivo*, та визначити сайти утворення дисульфідних зв'язків цистеїнових залишків S6K1 з молекулою КоА з використанням різних методичних підходів; створити цистеїнові мутанти S6K1 та дослідити зміну рівня КоАлювання *in cellular* мутантних форм S6K1 за умов оксидативного стресу; оцінити можливість *in vitro* КоАлювання рекомбінантної конститутивно активної форми S6K1 та визначити вплив КоАлювання на її кіназну активність; використовуючи біоінформатичні методи молекулярного докінгу та молекулярної динаміки, визначити особливості приєднання молекули КоА до нефосфорильованої та фосфорильованої форм S6K1 в процесі КоАлювання та оцінити стабільність взаємодій між молекулами.

5. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація відповідає основному плану науково-дослідних робіт відділу сигнальних систем клітини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України і виконувалась в рамках бюджетних тематик: «Особливості структурно-функціональної організації mTOR/S6K-залежного сигнального каскаду в нормальних та злоякісних клітинах: множинність сплайсових ізоформ mTOR та S6K кіназ» (2015-2020, 0110U000692); «Особливості функціональної активності ізоформ кінази рибосомного білка S6 (S6K1) та молекулярних механізмів її регуляції в нормі та патології» (2021-2025, 0121U109973).

6. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна.

Вперше було показано, що p70S6K1 КоАлюється у відповідь на метаболічний та оксидативний стреси в умовах *in vivo*, *in cellular*, *in vitro*. Було визначено сайт КоАлювання S6K1 за допомогою PX-МС та з використанням створених здобувачем мутантних форм S6K1 було вперше проаналізовано потенційний вплив КоАлювання досліджуваної кінази на її активність *in vivo*.

Вперше була експресована та очищена рекомбінантна конститутивно активна форма р70S6K1 з системи бакуловірусного дуального вектору, що водночас кодує кіназу PDK1 для подальшого фосфорилування та активації S6K1. Вперше проведено біоінформатичний аналіз з використанням молекулярного докінгу та симуляцій молекулярної динаміки, на основі якого створено модель зв'язування молекули КоА з S6K1 та визначено стійкість комплексу КоА з фосфорильованою та нефосфорильованою за сайтами активації формами S6K1.

7. Ступінь обґрунтованості та достовірності висновків, повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є результатом самостійного дослідження здобувачки, яка провела аналіз наукової літератури з теми дослідження, здійснила основний обсяг експериментальних досліджень, а також узагальнила, інтерпретувала та статистично опрацювала отримані експериментальні дані, які є обґрунтованими та достовірними.

За результатами виконання дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць, у тому числі 3 статті, з них 2 – у періодичних фахових виданнях України, 1 – у зарубіжному виданні Q1, 2 статті також подані до друку у зарубіжні видання. а також 4 тез доповідей у наукових збірниках міжнародних конференцій.

8. Єдність змісту роботи, оцінка мови та стилю дисертації.

Дисертаційна робота написана лаконічною, науковою мовою та вирізняється логічною послідовністю викладу. Структура роботи, а також мова, стиль і оформлення відповідають вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Використана у дисертації наукова термінологія є загальноприйнятою, а стиль подачі результатів теоретичних і практичних досліджень, нових наукових положень, узагальнень та висновків є доступним та логічним. В цілому, дисертація є закінченою науковою працею, що відповідає вимогам спеціальності 091 – Біологія.

9. Характеристика академічної доброчесності здобувача

Під час написання дисертаційної роботи, підготовки наукових статей та доповідей на конференціях Бджола А. В. дотримувалась принципів

академічної доброчесності. Крім того, дисертаційну роботу було перевірено на академічний плагіат за допомогою ліцензійної програми.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам

Вважаю, що з огляду на успішне виконання Бджолою А. В. як індивідуального навчального плану, так і індивідуального плану наукової роботи, досягнення результатів навчання за «Освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в галузі 09 - біологія», що проводиться в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України, та написання дисертаційної роботи, яка є результатом самостійного дослідження на актуальну тему, є завершеною науковою працею, виконана на високому науковому рівні, відповідає встановленим вимогам до оформлення дисертацій, які затверджені відповідним наказом МОН України та вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії відповідної постанови КМУ, дисертація на тему «КоАлювання кінази рибосомного білка S6 та його регуляторна роль» може бути рекомендована до офіційного захисту, а її авторка, Бджола Анна Володимирівна, за рівнем наукової кваліфікації та професійними якостями заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія в галузі знань 09 – Біологія.

Науковий керівник:

с.н.с. відділу сигнальних систем клітини
Інституту молекулярної біології
та генетики НАН України,
к.б.н., с.н.с.,



Оксана МАЛАНЧУК

6 вересня 2024 р.

