

Напрями досліджень, в яких пропонується взяти участь магістрам

Дослідження молекулярних механізмів контролю помилкового включення непротеїногенних амінокислот в білки в процесі трансляції

Вивчення молекулярних механізмів контролю помилкового включення непротеїногенних амінокислот в білки в процесі трансляції. В їх основі лежать пре- та пост-трансферне корегування помилково активованих аміноацил-аденилатів та помилково аміноацильованих тРНК аміноацил-тРНК синтетазами (АРСазами) і окремо синтезованими редагувальними доменами.

Відповідальний – Михайло Тукало

Вивчення впливу непротеїногенних аналогів лейцину на лейцин-залежні сигнальні шляхи mTORC1 у клітинах людини

Проводиться всебічне дослідження функціонування цитоплазматичної лейцил-тРНК синтетази людини як сенсора лейцину в лейцин-залежних сигнальних шляхах mTORC1 методами біохімічного аналізу, молекулярного докінгу і молекулярної динаміки.

Відповідальний – Михайло Тукало

Дослідження генетичних та епігенетичних змін ДНК пухлин як маркерів визначення патологічних особливостей та загального виживання пацієнтів зі злоякісними пухлинами

Наші дослідження направлені на визначення генетичних та епігенетичних маркерів пухлинної клітини, зміна яких сприяє розвитку злоякісних пухлин різної локалізації (пухлини нирки, гліоми). Дослідження зміни цих параметрів у пухлинах, на противагу від нормальної тканини, допоможе у визначенні маркерів, як безпосередньо пов'язаних з розвитком даної патології, так і для уточнення класифікації пухлини та прогнозу виживання пацієнта. Крім того, відібрані маркери будуть використані для створення неінвазивних тест-систем ранньої діагностики раку та прогнозу виживаності на основі позаклітинних нуклеїнових кислот плазми крові.

Відповідальний – Інесса Скрипкіна

Розробка підходів генної терапії із застосуванням системи CRISPR-Cas9

Метою нашої роботи є дослідження можливостей системи CRISPR-Cas9 та розробка методу перепрограмування фібробластів у кардіоміоцити із застосуванням різновиду системи редагування генів - CRISPRa. Пряме перепрограмування фібробластів у кардіоміоцити, це відносно нова, однак, надзвичайно приваблива стратегія регенерації міокарду. Проте, на відміну від робіт інших науковців, ми зосередилися на розробці стратегії перепрограмування, що ґрунтується на активації власних генів – кардіальних транскрипційних факторів (*GATA4*, *TBX5*, *MEF2C*, *HAND2* та *MYOD*) із застосуванням CRISPRa системи. Це система CRISPR-опосередкованої активації генів, що утворена злиттям dCas9 і білками активаторами транскрипції: VP64 або домену активації p65 (p65AD), і на сьогоднішній день такий варіант є найбільш ефективним інструментом для активації експресії генів – мішеней.

Відповідальний – Оксана Півень

Пошуки лікарських і косметичних препаратів та харчових добавок природного походження

У світі зростає попит на лікарські і косметичні препарати та харчові добавки природного походження. Рослинна сировина відповідної якості для їх виробництва часто є рідкісною і дороговартісною. Тому важливою є розробка новітніх технологій одержання екологічно чистої рослинної біомаси, що містить цінні біологічно активні сполуки (БАС). Як показано попередніми дослідженнями, проведеними у відділі генетики клітинних популяцій ІМБГ НАН України, перспективним джерелом рослинних БАС може бути культура *in vitro*.

Відповідальний – Віктор Кунах

Сенсорні пристрої на основі смартфонів на основі полімерів біоміметиків для визначення харчових токсинів, фармацевтичних препаратів та ендокринних руйнівників

Створення штучних аналогів біологічних рецепторів, здатних високоселективно розпізнавати молекули харчових токсинів, фармацевтичних препаратів та ендокринних руйнівників. Синтезовані полімери біоміметики будуть здатні як до зв'язування цільових аналітів, так і до генерування оптичних сенсорних сигналів, що можуть бути зареєстровані. Полімери-біоміметики використовуватимуться як чутливі елементи оптичних сенсорних пристроїв на основі смартфонів для детекції зазначених аналітів як у модельних, так і реальних зразках (екстрактах харчових продуктів, зразках з доквілля, фармацевтичних препаратах тощо).

Відповідальний – Тетяна Сергєєва

Структурно-функціональна характеристика валіл-тРНК синтетази людини

Валіл-тРНК синтетаза вищих еукаріот є унікальним ферментом, який утворює стабільний комплекс з групою факторів елонгації трансляції eEF1B. На сьогодні достеменно невідомо з яким з компонентів комплексу цей фермент безпосередньо взаємодіє. Отже, дослідження просторової структури ферменту, а також структурної організації всього комплексу є актуальною науковою проблемою. Необхідно зауважити, що валіл-тРНК синтетаза вищих еукаріот є одним з найбільших мономерних ферментів, молекулярна маса, якого складає близько 140 кДа. Тому робота з рекомбінантним індивідуальним ферментом є нетривіальним завданням.

Відповідальний – В'ячеслав Шалак

Роль генів ендогенних ретровірусів людини у набутті клітиною онкогенних властивостей

На виникнення та прогресію пухлин мають вплив не тільки широковідомі гени, що мають онкогенні властивості. До еволюції пухлинних клітин залучені і інші гени, що можуть зовсім не експресуватися (або мати дуже низьку експресію) в нормальній клітині. До таких генів відносяться гени *env* синцитин 1 та 2 (*ERVW-1* та *ERVFRD-1*), що кодуються ендогенними ретровірусами людини, і які в нормі “працюють” тільки в плаценті та тестикулярних клітинах. В організмі гени *env* здатні індукувати злиття клітин, викликати імуносупресивні ефекти і навіть захищати від інфекції. Була показана участь даного типу генів в біології патологічних процесів людини, зокрема канцерогенезі. Показано, що підвищена експресія деяких *env*-генів призводить до онкогенного переродження клітин, стимулювання епітеліально-мезенхімальної трансформації, проліферації, міграції та інвазії

клітин раку. Також показано, що при різних формах раку змінюється співвідношення сплайс-ізоформ цих генів. Проте роль синцитинів в індукуванні або прогресуванні пухлин мало вивчена.

Відповідальний – Володимир Шаблій

Розробка та характеристика 3D-культур клітин гліоми U251, як модельних систем досліджень молекулярно-генетичних механізмів розвитку стійкості пухлин до лікування темозаломідом

Сучасна онкологія докладает значних зусиль для оптимізації ефективності нових та вже клінічно-вживаних терапевтичних агентів з метою мінімізації побічних ефектів. Традиційно, активність протипухлинних ліків оцінюють на двовимірних (2D) моношарових клітинних моделях. Однак зараз визнається, що 2D-культивовані клітини не здатні імітувати мікросередовище вихідних пухлин, які ростуть тривимірно. Показано, що клітинні сфероїди (3D-культури) є перспективною модельною системою як для тестування нових протипухлинних препаратів, так і для дослідження механізмів розвитку резистентності пухлин на вже клінічно вживані препарати. Більш того, аналіз диференційних фенотипів при 3D-культивуванні (проти 2D) допоможе виявити генетичні драйвери, які можуть бути перспективними мішенями у лікувальних цілях

Відповідальний – Інесса Скрипкіна, Ольга Анопрієнко

Канонічний Wnt сигнальний каскад у функціонуванні та перебудовах міокарду

Підтримка нормального метаболізму міокарду є запорукою його функціонування і регулюється низкою сигнальних систем клітини (P13K/Akt, cAMP/PKA, MEK1-Erk1/2 та AMPK). Незважаючи на досить міцний запас метаболічної пластичності, навантаження (фізичні, гормональні, тиском, підвищена вага) вікові зміни, деякі захворювання (діабет) спричиняють суттєві порушення метаболізму серця, що негативно позначається на кардіогемодинамічних показниках серця і є додатковим або самостійним фактором розвитку порушень роботи серця. З огляду на поширеність серцево-судинних захворювань, як в Україні так і решті країн світу, з'ясування молекулярних механізмів регулювання метаболізму у серці має не лише фундаментальне значення а й є підґрунтям для розуміння механізмів патології серця. Такі дослідження є необхідним етапом для ідентифікації потенційних маркерів для діагностики та мішеней для поліпшення терапії метаболічних розладів серця у людей. Наші попередні дані та поодинокі експериментальні роботи вказують на те, що канонічний Wnt сигнальний каскад приймає участь у регулюванні функцій та біогенезу мітохондрій, здатен модулювати ліполіз і поглинання жирних кислот через низку своїх мішеней (*c-Myc*, *PDK1* та *PPAR*). Тож, мета нашої роботи – з'ясування функції канонічного Wnt сигнального каскаду у регулюванні метаболічної пластичності серця за нормальних умов та при навантаженнях, за умов патологічних станів (ішемія-реперфузія).

Відповідальний – Оксана Півень

Роль мікроРНК в канцерогенезі

Відомо, що мікроРНК задіяні у багатьох процесах функціонування клітини і розбалансування їх експресії спостерігається при багатьох патологіях, в т.ч. і при злоякісних новоутвореннях. Розбалансування складу мікроРНК патологічної клітини може відбуватися під впливом зміни багатьох чинників (зміна профілю метилювання ДНК, зміна гістонового коду, експресії різних інших некодуючих РНК та мРНК). Зміна експресії мікроРНК, в свою чергу, також призводить до розбалансування експресії інших генів. Наше завдання полягає у визначенні тих мікроРНК у пухлинах (нирки, головний мозок), які

безпосередньо пов'язані з розвитком даної паталогії для створення панелі маркерів уточнення класифікації пухлини, прогнозу виживання пацієнта та ранньої діагностики раку на основі позаклітинних нуклеїнових кислот плазми крові. Також ведеться робота по визначенню певних мікроРНК, що задіяні у регуляції експресії гена хітіназа-подібного білка CHI3L1 в клітинних лініях астроцитів для уточнення мішеней терапії гліобластом – найбільш агресивних зі злоякісних пухлин головного мозку.

Відповідальний – Інесса Скрипкіна, Павло Арешков

Плацента як джерело МСК: властивості та застосування в клініці

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) мають великий регенеративний потенціал і здатні перетворюватися на різні типи клітин, що формують тканини організму, особливо в кісткову, хрящову і сполучну тканини. Завдяки цій властивості МСК використовують у спортивній медицині та ортопедії, у стоматології, клітини також є матеріалом для тканинної інженерії – вже зараз за їх допомогою можливо створювати штучні клапани серця, суглоби, судини і т.п. Крім того, МСК здатні регулювати імунні процеси в організмі практично відразу після введення, тому їх використовують при лікуванні автоімунних захворювань і реакцій трансплантат проти хазяїна (при пересадці кісткового мозку, пуповинної крові або органів), при запальних процесах. У 2020 році МСК почали успішно застосовувати для лікування наслідків коронавірусної інфекції, а також під час “цитокінового шторму” в активній її фазі. МСК з пуповинної крові, пуповини і плаценти мають значні переваги, адже вони наймолодші та найактивніші, практично не несуть в собі інфекції та не піддавалися впливу віку пацієнта і його захворювань.

Відповідальний – Володимир Шаблій

Вивчення впливу модифікації МСК пуповини людини на їх терапевтичні властивості

Даний напрям присвячений визначенню шляхів підвищення ефективності терапевтичного застосування мезенхімальних стовбурових клітин пуповини людини за рахунок модифікації вихідних МСК. Така модифікація передбачає як оптимізацію умов культивування клітин, так і їх прекодиціонування з різними агентами та генетичну модифікацію. Передбачається, що для кожної конкретної патології будуть підібрані специфічні характеристики модифікації МСК, що забезпечить підвищення терапевтичного ефекту клітинної терапії для їх лікування.

Відповідальний – Олена Дерябіна

Дослідження молекулярно-генетичних, геномних маркерів спадкової схильності до різної тяжкості перебігу захворювання на COVID та ускладнень в період після перенесеного захворювання

Дослідження генетичних чинників спадкової схильності індивідуальної чутливості до інфікування вірусом SARS-CoV-2 та тяжкості перебігу захворювання на COVID-19 відкриває перспективи для визначення генетичних маркерів прогнозу клінічного перебігу захворювання, як фундаментальної бази для розробки персоналізованих схем терапії коронавірусної хвороби. Тому метою проєкту є визначення генів-кандидатів та інформативних характеристик епігеному асоційованих з різними клінічними фенотипами перебігу COVID-19 у дітей з урахуванням тяжкості та наявності супутньої патології.

Відповідальний – Людмила Лівшиць

Розробка раціональних та ефективних алгоритмів біоінформаційного аналізу даних повногеномного секвенування для пошуку патогенних порушень на рівні кодуєчих та некодуєчих ділянок геному людини

Актуальність проблеми, що вирішується, витікає з сучасного стану знань про молекулярногенетичну природу захворювань людини і, зокрема, вроджені вади розвитку та онкологічні захворювання які можуть бути пов'язані спільними механізмами.

Пошук інформативних діагностичних маркерів та молекулярних мішеней для персоналізованої терапії (наприклад – порушень розвитку диференціації статі) буде проводитись сучасними методами шляхом аналізу змін на рівні екзому, виявлення основних генів-мішеней та біоінформаційного аналізу генівкандидатів, комп'ютерного 3Д моделювання мутантних білкових молекул, сегрегаційного аналізу, що дозволить вивити та підтвердити мутантні варіанти генів повязані з наявним патогенезом.

Тобто, розробка нових ефективних інформаційних інструментів аналізу даних повногеномного секвенування для ефективної оцінки патогенності виявлених генетичних варіантів, як підгрунтя генетичної діагностики та персоналізованої терапії.

Відповідальний – Людмила Лівшиць