Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

Цикл наукових праць на здобуття щорічної премії Президента України для молодих вчених в галузі фундаментальних і прикладних досліджень та наукових розробок

РОЛЬ СТРЕСУ ЕНДОПЛАЗМАТИЧНОГО РЕТИКУЛУМА В РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ, ЇХ ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ

Вілецька Юлія Миколаївна

к.б.н., н.с. відділу молекулярної біології

Хіта Олена Олександрівна

Ph.D., м.н.с. відділу молекулярної біології

Актуальність.

Ожиріння з його метаболічними ускладненнями та онкологічні захворювання є нагальними проблемами сучасності, що потребують детальних досліджень та розробки нових перспективних методів діагностики, профілактики та лікування цих патологій.

Гліоми - пухлини головного мозку із високоагресивною поведінкою, що важко піддаються терапії та характеризуються короткою тривалістю виживання пацієнтів.

Дані патологічні стани тісно пов’язані з розвитком **стресу ендоплазматичного ретикулума**, який є необхідним фактором їх розвитку.

У зв'язку з цим, **надзвичайно актуальним** є пізнання детальних молекулярних механізмів регуляції патологічних станів організму на рівні експресії генів, оскільки ці дослідження сприятимуть виясненню як природи ожиріння і його метаболічних ускладнень, так і природи онкогенезу, а також розробці нових стратегій профілактики та лікування цих захворювань.

Мета: дослідження залежних від стресу ендоплазматичного ретикулума механізмів, що лежать в основі ожиріння з його метаболічними ускладненнями та онкогенезу, шляхом вивчення експресії генів, що кодують ключові фактори проліферації і ангіогенезу, а також пухлинних супресорів, онкогенів та інших факторів, які контролюють функцію мітохондрій, і їх залежність від активності сигнального протеїну IRE1.

РОЗДІЛ І

«РОЛЬ СТРЕСУ ЕНДОПЛАЗМАТИЧНОГО РЕТИКУЛУМА В РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ, ЇХ ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ»

Вілецька Юлія Миколаївна

к.б.н., наук. співробітник відділу молекулярної біології

За умов ожиріння у підшкірній жировій тканині чоловіків *пригнічується* експресія генів основних факторів ангіогенезу, але *збільшується рівень експресії онкогенів* та *факторів росту*, що може призводити і до *онкотрансформації*.

Встановлено, що за умов ожиріння у підшкірній жировій тканині посилюється експресія *факторів опосередковуючих стрес ендоплазматичного ретикулума*, що є облігатним компонентом багатьох патологічних станів, причому розвиток резистентності до інсуліну супроводжується зниженням рівня експресії великої групи генів, що контролюють ключові метаболічні процеси.

Отримані результати вказують на *важливу роль змін в експресії цих ключових факторів у розвитку ожиріння, а також його метаболічних та інших ускладнень шляхом репрограмування геному через стрес ендоплазматичного ретикулума*.

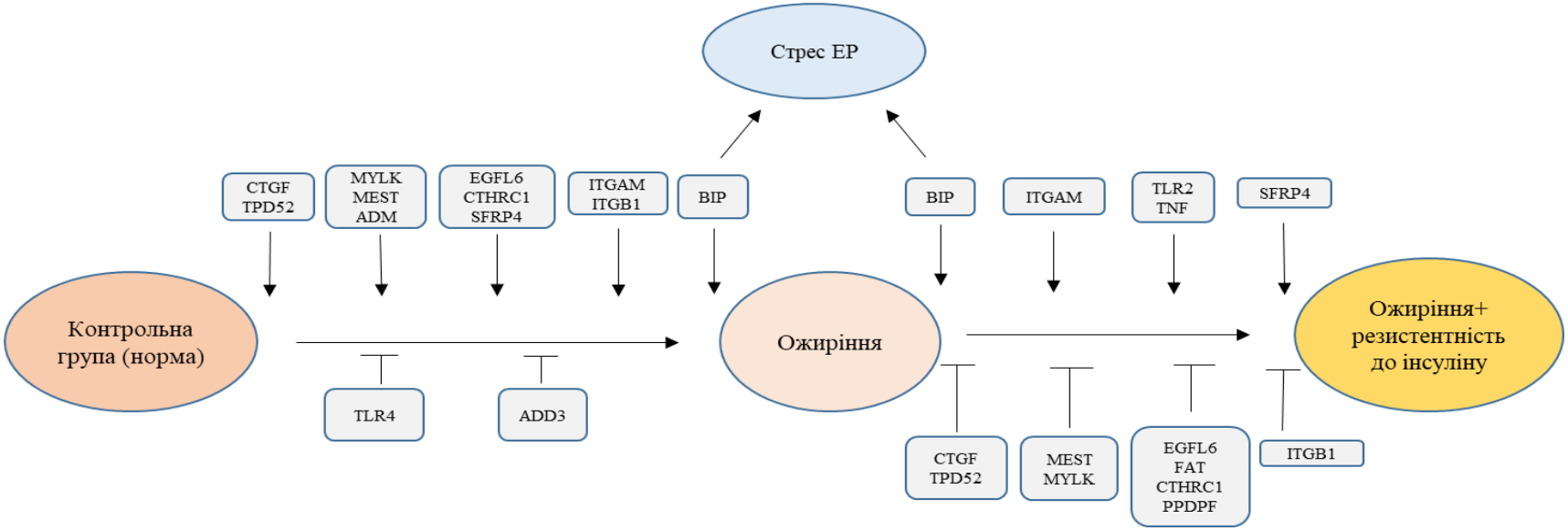


Рис. 1. Вплив ожиріння та резистентності до інсуліну за умов ожиріння на рівень експресії генів, які кодують ключові фактори регуляції різних метаболічних процесів, у підшкірній жировій тканині дорослих чоловіків. Вертикальними стрілочками позначено вплив підвищеного рівня експресії генів на розвиток як ожиріння, так і резистентності до інсуліну, а Т-подібними лініями –вплив зниженого рівня експресії генів на ці процеси.

МікроРНК можуть брати участь в індукції про-ангіогенних ефектів та ліполізу. Методом біоінформаційного аналізу виявлено специфічні *сайти зв'язування із регуляторними мікроРНК* в 3'-кінцевих нетраснлюємих ділянках мРНК, що кодують ключові фактори росту і ангіогенезу, а також протеїни, залучені у контроль метаболізму. За умов ожиріння знижується також рівень низки мікроРНК, які контролюють рівень експресії ключових регуляторних генів, що вказує на можливість регуляції цих генів і на *пост-транскрипційному рівні*. Отже, мікроРНК беруть участь у різних фізіологічних та патологічних процесах шляхом пост-транскрипційної регуляції експресії генів.

Position 32-38 of SERPINE1 3' UTR	5' ...CUUCAUCUGGGACAAAACUGGAG...
	|||||| |||||||
hsa-miR-145	3' UCCCUAAGGACCCUU--UUGACCUG
Position 175-181 of EGFL6 3' UTR	5' ...AUUUGCUUUAAAUAUCAUAUCAC...
	||||||
hsa-miR-190	3' UGGAUUAUAUAGUUUGUAUAGU
Position 411-417 of PTEN 3' UTR	5' ...CACATCCTACCCCUUUGCACU...
	|||||||
hsa-miR-19a	3' AGUCAAAACGUACCUAAACGUGU
Position 731-737 of ITGAM 3' UTR	5' ...UAAUUUUUUGGAUGGAUAAGCUU...
	|||||||
hsa-miR-21	3' AGUUGUAGUCAGACUAUUCGAU
Position 64-70 of PLAU 3' UTR	5' ...AUUUUUGCAGUAGAGUCAUCUCC...
	|||| |||||||
hsa-miR-143	3' CUCGAUGUCACGA-AGUAGAGU
Position 35-41 of PLAUR 3' UTR	5' ...CCCAGAUGUUUCAGCCAUCUCAG...
	||||||
hsa-miR-143	3' CUCGAUGUCACGAAGUAGAGU
Position 391-397 of TLR2 3' UTR	5' ...CCUGUAUACUUUAAAUCAUCUCU...
	|||||||
hsa-miR-143	3' CUCGAUGUCACGAAGUAGAGU
Position 20-26 of CTHRC1 3' UTR	5' ...UUUAAUUUUCAUUUGCUACCUCU...
	|||||||
hsa-miR-7b	3' UUGGUGUGUUGGAUGAUGGAGU

Рис. 2. Сайти зв'язування мікроРНК miR-19a, miR-21, miR-143, miR-145, miR-190 та miR-7 з 3'-послідовностями мРНК SERPINE1, EGFL6, PTEN, ITGAM, PLAU, PLAUR, TLR2 та CTHRC1 за даними біоінформаційного аналізу в програмі "TargetScanHuman, Prediction of microRNA targets"

Визначення стану імунного захисту організму підлітків із ожирінням за рівнем експресії молекулярно-генетичних маркерів

- Відомо, що *розвиток резистентності до інсуліну різко знижує імунний захист* організму.
- На сьогодні в світі ще не виявлені високочутливі молекулярно-генетичні маркери для виявлення послаблення імунного захисту організму у підлітків за умов ожиріння.
- У зв'язку з цим, було розроблено високочутливий *спосіб визначення стану імунного захисту організму підлітків із резистентністю до інсуліну* на фоні ожиріння за рівнем експресії виявлених молекулярно-генетичних маркерів з метою попередження зниження імунного захисту таких пацієнтів.
- У якості *молекулярно-генетичних маркерів* ідентифіковано ген *HLA-DRA* (альфа ланцюг *HLA-DR*) та мікроРНК miR-190b. Зміни в їх експресії визначали порівняно з нормою в крові у підлітків із резистентністю до інсуліну на фоні ожиріння за допомогою методу кількісної полімеразної ланцюговаої реакції.

Мінченко О.Г., Цимбал Д.О., Мінченко Д.О., Харькова А.П., Рябовол О.О. **Спосіб визначення стану імунного захисту організму підлітків із резистентністю до інсуліну на фоні ожиріння за рівнем експресії молекулярно-генетичних маркерів.** Патент на винахід №122371, 26.10.2020; Бюл. №20. МПК (2020.01) A61B 5/00 G01N 33/50 (2006.01). Заявка № a201813048

Висновки до розділу I

1. Встановлено, що за умов стабільного ожиріння в підшкірній жировій тканині чоловіків знижується рівень експресії генів, що кодують основні фактори ангіогенезу і виражено змінюється експресія генів ключових регуляторних компонентів фібринолізу, що вказує на порушення процесів ангіогенезу та фібринолізу та свідчить про можливість розвитку серцево-судинних захворювань.

2. Показано, що у підшкірній жировій тканині пацієнтів з ожирінням знижується рівень експресії генів подвійно-специфічних фосфатаз, що регулюють ростові процеси і можуть бути мішенями для терапевтичних цілей у поліпшенні чутливості до інсуліну, а також продемонстровано залежність експресії цих генів від розвитку резистентності до інсуліну.

3. Виявлено, що рівень експресії генів онкогенів та факторів росту підвищується за умов ожиріння та резистентності до інсуліну, що вказує на порушення процесів проліферації і наявність прозапальних процесів.

4. Показано, що за ожиріння зростає рівень експресії стрес-залежного шаперона HSPA5/BiP, задіяного у розвитку ожиріння та рості злоякісних пухлин, що вказує на наявність стресу ендоплазматичного ретикулума та вказує на схильність організмів з ожирінням до канцерогенезу.

5. Виявлено зниження рівня експресії низки мікроРНК, які задіяні в пост-транскрипційній регуляції експресії ключових регуляторних генів. Отримані результати вказують на важливу роль змін в експресії цих ключових факторів у розвитку ожиріння і його метаболічних ускладнень шляхом репрограмування геному через стрес ендоплазматичного ретикулума.

6. Отримані результати вказують на репрограмування геному за умов ожиріння і його метаболічних ускладнень, зокрема резистентності до інсуліну, та надають інформацію про важливу роль ключових регуляторних генів у розвитку цих патологій. Більше того, розвиток резистентності до інсуліну різко знижує імунний захист організму, що підтверджено **патентом на винахід.**

Публікації до розділу I (статті)

1. Minchenko D., Ratushna O., Bashta Y., Herasymenko R., Minchenko O. The expression of TIMP1, TIMP2, VCAN, SPARC, CLEC3B and E2F1 in subcutaneous adipose tissue of obese males and glucose intolerance. CellBio. 2013, 2(2), 25-33

2. Minchenko D.O., Yavorovsky O.P., Paustovskyi Y.O., Bashta Y.M., Lypova N.M., Minchenko O.H. Expression of key circadian genes as sensitive marker of *in vivo* toxic action of methyl tertial butyl ether. Appl. Cell Biol., 2014, 3 (4), 129-138

3. Minchenko D.O., Bakalets T.V., Tsymbal D.O., Ratushna O.O., Bashta Y.M., Minchenko O.H. Effect of hypoxia on the expression of MAP3K5, MAP4K3, CIB1, RIPK1, and RIPK2 genes in U87 glioma cells with ERN1 knockdown. J. Investig. Biochem., 2014, 3(3), 101-106

4. Bashta Y.M., Minchenko D., Bova D., Kovalevska O., Minchenko O. Expression of protein phosphatase DUSP genes in subcutaneous adipose tissue of obese men with normal and impairment glucose tolerance. Biol. Systems, 2014, 6(1), 3-9

5. Minchenko O., Bashta Y., Minchenko D., Kovalevska O., Kulinich A. Expression of genes, which participate in the control cell proliferation, in subcutaneous adipose tissue of the obese men with glucose intolerance. Appl. Cell Biol., 2014, 3(4), 129-138

6. Minchenko O., Bashta Y., Minchenko D., Ratushna O. Glucose tolerance in obese men is associated with dysregulation of some angiogenesis-related gene expressions in subcutaneous adipose tissue. Fiziol. Zh., 2016, 62(2), 12-23

7. Мінченко Д.О., Вілецька Ю.М., Давидов В.В., Мінченко О.Г. Експресія генів *TLR2, TLR4, TNFA* та *ADD3* у підлітків і дорослих чоловіків з ожирінням за умови різної чутливості до інсуліну. Сучасна педіатрія, 2017, 6(86), 147-152

8. Minchenko O**.,** Viletska Y., Minchenko D., Davydov V. Insulin resistance modifies the expression of proliferation related genes in obese adolescents and adult men. Ukr Biochem J., 2019, 91(3), 65-77

9. Minchenko D., Tsymbal D., Riabovol O., Viletska Y., Lahanovska O., Sliusar M., Minchenko O. Hypoxic regulation of EDN1, EDNRA, EDNRB, and ECE1 gene expressions in ERN1 knockdown U87 glioma cells. Endocr. Reg., 2019, 53(4), 250-262

10. Tsymbal D.O., Minchenko D.O., Khita O.O., Rudnytska O.V., Viletska Y., Lahanovska Y. Minchenko O.H. ERN1 knockdown modifies the effect of glucose deprivation on homeobox gene expressions in U87 glioma cells. Endocr. Regul., 2020, 54 (3), 196-206

РОЗДІЛ ІІ

«РОЛЬ СТРЕСУ ЕНДОПЛАЗМАТИЧНОГО РЕТИКУЛУМА В РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ, ЇХ ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ»

Хіта Олена Олександрівна,

м.н.с. відділу молекулярної біології

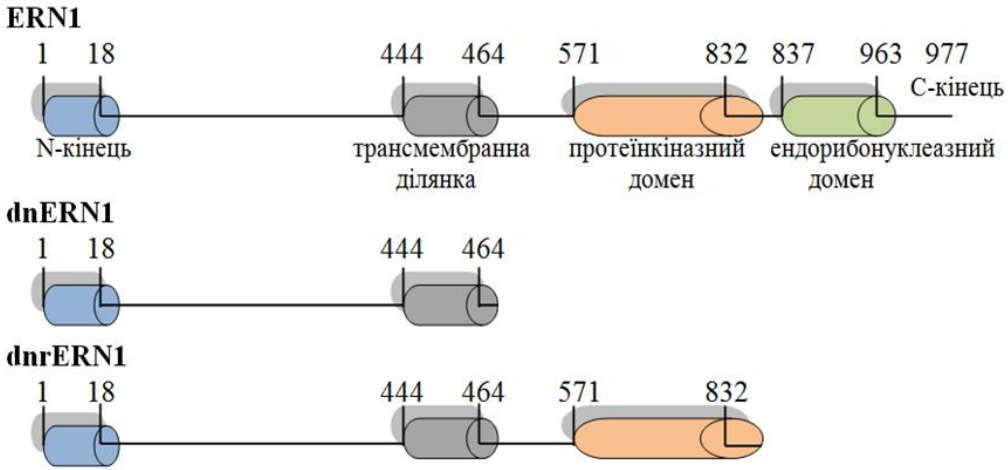
Поліфункціональність протеїнів мітохондріону

Цикл трикарбонових кислот	Регуляція функціональної активності геному мітохондрій	Апоптоз та автофагія
ME2 (Malic Enzyme 2, EC 1.1.1.38) **MDH2 (**Malate Dehydrogenase 2, EC 1.1.1.37) **GOT2 (**Glutamic-Oxaloacetic Transaminase 2, EC 2.6.1.1) **SDHB, SDHD** **(**Succinate Dehydrogenase Complex Iron Sulfur Subunit B and D, EC 1.3.5.1) **IDH2 (**Isocitrate Dehydrogenase, EC 1.3.5.1) ↓ ***активність онкогенів***	**Реплікація** **POLG (**DNA Polymerase Gamma, Catalytic Subunit, EC 2.7.7.7) **ENDOG (**Endonuclease G, EC 3.1.30) **LONP1** (Lon Peptidase 1, Mitochondrial, EC 3.4.21) ***регуляція протеому*** **Трансляція** **TSFM** (Ts Translation Elongation Factor, Mitochondrial) **MTIF2** (Mitochondrial Translational Initiation Factor 2) **Глюкокортикоїдний рецептор** **NR3C1** (Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1) **NNT** (Nicotinamide Nucleotide Transhydrogenase, EC 1.6.1.2)	**AIFM1** (Apoptosis Inducing Factor Mitochondria Associated 1) ↑ **FAM162A (**Family With Sequence Similarity 162 Member A) **TRADD (**TNFRSF1A Associated Via Death Domain) **ATG7** (Autophagy Related 7)

Онкогенез, проліферація, клітинна диференціація, антиоксидантний захист, біоенергетика тощо

Експериментальні моделі

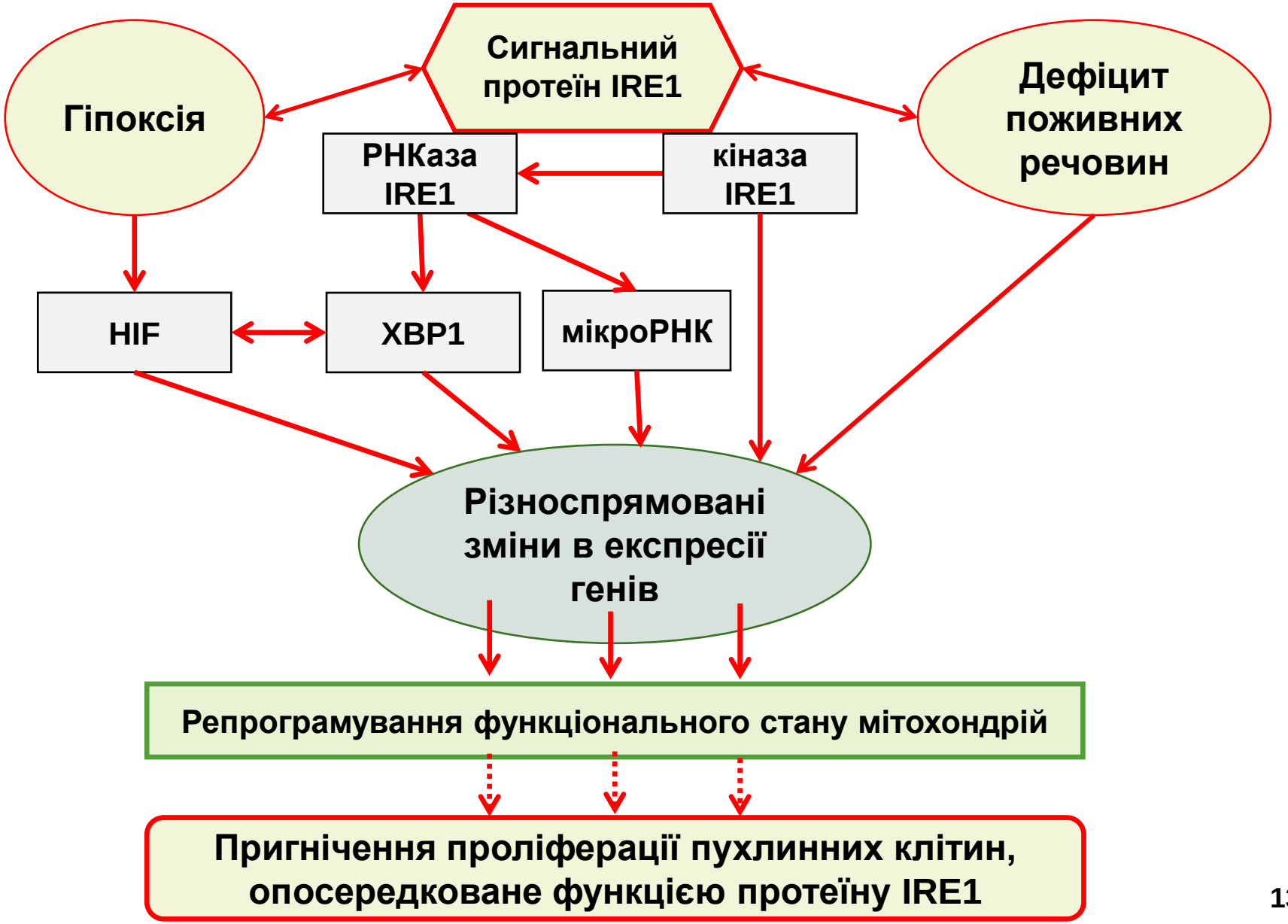
•контрольні клітини гліоми, стабільно трансфіковані вектором pcDNA3.1
•сублінія клітин гліоми із повним (як кінази, так і ендорибонуклеази) пригніченням функції IRE1 за допомогою кДНК-конструкції dnIRE1
•нормальні астроцити людини лінії NHA/TS;
•сублінія клітин гліоми із пригніченою ендорибонуклеазою IRE1, стабільно трансфіковані кДНК-конструкцією dnrIRE1;
•сублінії клітин гліоми за індукції стресу ЕР тунікаміцином (10 мкг/мл, 2 год);
•сублінії клітин гліоми, що інкубувались за умов гіпоксії (3% O2, 16 год);
•сублінії клітин гліоми, що інкубувались за умов відсутності глутаміну або глюкози протягом 16 год.



Схематичне зображення структурних ізоформ протеїну ERN1 (IRE1, сигналінг від ендоплазматичного ретикулума до ядра 1 / ензим, залежний від інозитолу 1):

ERN1 – нативна форма;
dnERN1 – ензим ERN1 без протеїнкіназного та ендорибонуклеазного доменів;
dnrERN1 – ензим ERN1 без ендорибонуклеазного домену (цифрами на рисунку позначені номери амінокислотних залишків у складі молекули ензиму ERN1)

Механізми регуляції експресії ядерних генів функціонально різних протеїнів мітохондріону



IRE1-залежне репрограмування функціонального стану мітохондрій

Виявлено різноспрямований характер змін експресії ядерних генів, які кодують протеїни мітохондрій, у клітинах гліоми лінії U87 з виключеною функціональною активністю IRE1, що свідчить про **IRE1-залежне репрограмування функціонального стану мітохондрій** та вказує на можливу участь цих генів у регуляції процесів проліферації та росту пухлинних клітин, опосередкованому активністю IRE1

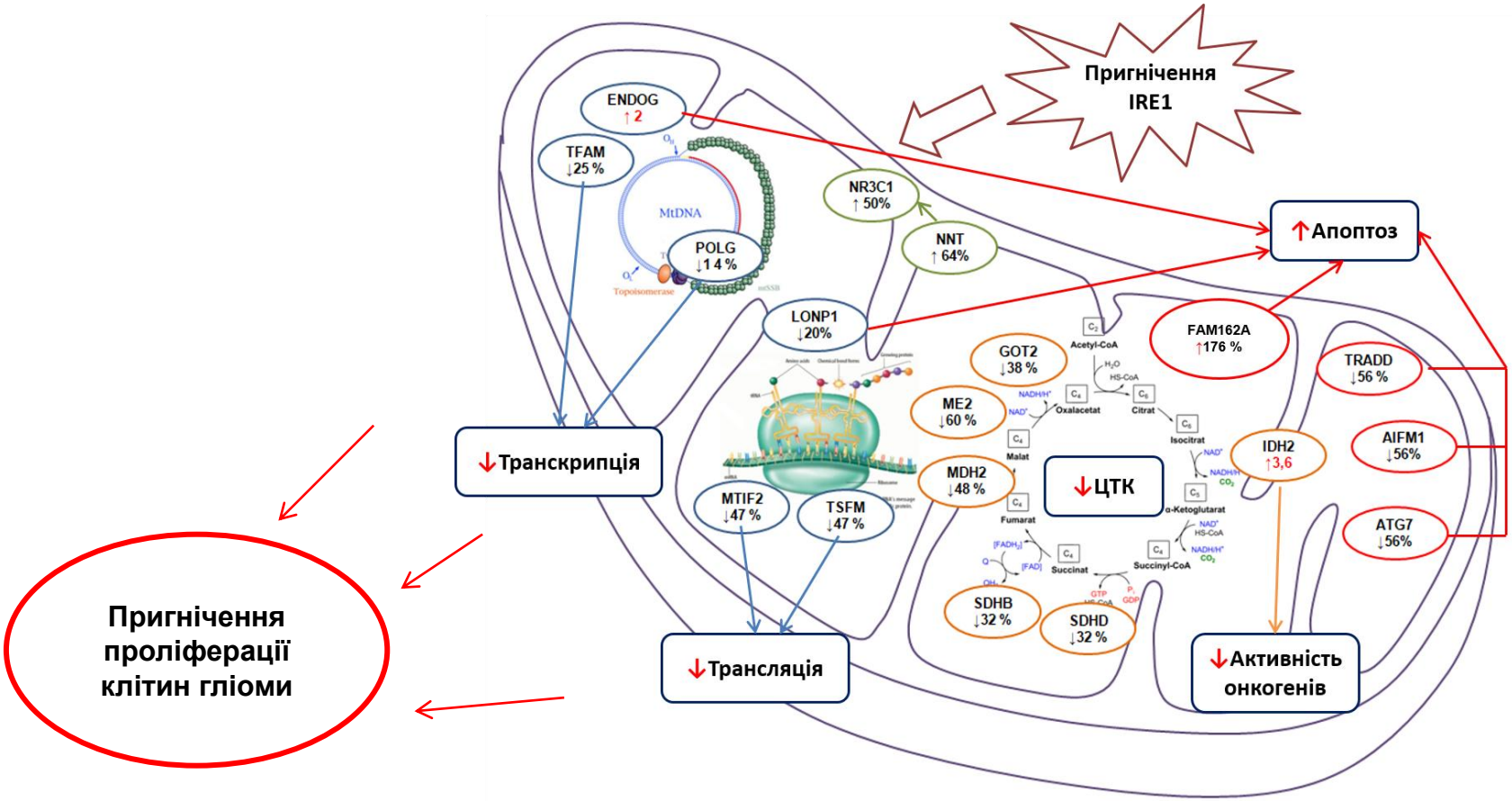


Рис. 2. Зміни в експресії ядерних генів протеїнів мітохондріону, що відображають репрограмування функціонального стану цих органел за умов повного (як кінази, так і ендорибонуклеази) пригнічення IRE1, основного шляху стресу ендоплазматичного ретикулума; *ЦТК – цикл трикарбонових кислот,* ↑ *- зростання та* ↓ *- зниження рівня експресії мРНК досліджених генів.*

Різні наночастинки ініціюють розвиток стресу ендоплазматичного ретикулума, що призводить до різкого зниження імунного захисту організму

- Забруднення об'єктів довкілля наночастинками, у тому числі й $CrSi_2$, TiN, одностінними карбоновими нанотрубками та фулеренами С60, є *гострою проблемою останніх років* у багатьох країнах світу та Україні, оскільки при попаданні в живі організми вони можуть проявляти токсичну дію. Але на сьогодні токсична дія багатьох наночастинок на організм не вивчена.
- Проблема прогнозування токсичної дії наночастинок CrSi2, TiN, одностінних карбонових нанотрубок та фулеренів С60 ускладнюється тим, що ще не встановлені високочутливі молекулярно-генетичні маркери, які б давали можливість виявити їх негативний вплив за низьких концентрацій.
- У зв'язку з цим нами були створені *високочутливі та зручні у виконанні способи визначення токсичної дії на організм* дуже низьких концентрацій наночастинок одностінних карбонових трубок, CrSi2, TiN та фулеренів С60 із використанням тканини печінки мишей або культури клітин для прогнозування та запобігання розвитку патологічних станів.

Розроблені способи захищено 4 патентами на корисні моделі:

1. Пат. 124940 Україна, МПК G01N 33/50 (2017.01). Спосіб визначення токсичної дії на організм наночастинок фулеренів С60 за експресією гена HLA-DRA / Мінченко О.Г., Рябовол О.О., Мінченко Д.О., Цимбал Д.О., Ратушна О.О., заявник і патентовласник Інститут біохімії ім. О,В.Палладіна НАН України – № u201711518 ; заявл. 24.11.201725 ; опубл 25.04.2018, Бюл. №8, 2018.
2. Пат. 124939 Україна, МПК G01N 33/50 (2017.01). Спосіб визначення токсичної дії на організм одностінних карбонових нанотрубок за рівнем експресії гена HLA-G / Мінченко О.Г., Цимбал Д.О., Рябовол О.О., Мінченко Д.О., Ратушна О.О., заявник і патентовласник Інститут біохімії ім. О,В.Палладіна НАН України – № u201711515 ; заявл. 24.11.2017; опубл. 25.04.2018, Бюл. №8, 2018.
3. Пат. 122370 Україна, МПК (2020.01) A61B 5/00 G01N 33/50 (2006.01). Спосіб визначення стану імунного захисту організму підлітків із ожирінням без ознак резистентності до інсуліну за рівнем експресії молекулярно-генетичних маркерів / Мінченко О.Г., Цимбал Д.О., Мінченко Д.О., Харькова А.П., Рябовол О.О., Ратушна О.О., заявник і патентовласник Інститут біохімії ім. О,В.Палладіна НАН України. – № a201813046 ; заявл. 28.12.2018 ; опубл. 26.10.2020, Бюл. №20.
4. Пат. 122371 Україна, МПК (2020.01) A61B 5/00 G01N 33/50 (2006.01). Спосіб визначення стану імунного захисту організму підлітків із резистентністю до інсуліну на фоні ожиріння за рівнем експресії молекулярно-генетичних маркерів / Мінченко О.Г., Цимбал Д.О., Мінченко Д.О., Харькова А.П., Рябовол О.О., заявник і патентовласник Інститут біохімії ім. О,В.Палладіна НАН України. – № a201813048 ; заявл. 28.12.2018 ; опубл. 26.10.2020, Бюл. №20.

Практичне значення роботи

1) Робота розширює уявлення про залежні від стресу ендоплазматичного ретикулума механізми розвитку ожиріння з його метаболічними та іншими ускладненнями, а також молекулярні механізми регуляції проліферації та росту клітин гліоми, що є *необхідним* для *розробки* нових перспективних *методів діагностики, профілактики та лікування* цих патологій.

2) Крім того, було розроблено *способи прогнозування стану імунного* захисту підлітків із ожирінням та резистентністю до інсуліну з метою попередження зниження імунного захисту таких пацієнтів.

3) Розроблено також високочутливі та зручні у виконанні *способи визначення негативного впливу наноматеріалів на організм* та його імунний захист за експресією молекулярно-генетичних маркерів HLA-DRA і HLA-G, що може бути використано для прогнозування та запобігання розвитку патологічних станів.

Висновки до розділу II

7. Показано гено-специфічну залежність експресії досліджених ядерних генів мітохондріону у клітинах гліоми від функціонування IRE1, який опосередковує основний шлях стресу ендоплазматичного ретикулума, що свідчить про можливий вклад цих генів у анти-проліферативний ефект, обумовлений пригніченням IRE1.

8. Виявлено різні молекулярні механізми стрес-залежної регуляції експресії ядерних генів мітохондріальних протеїнів, що опосередковуються як кіназою, так і ендорибонуклеазою IRE1, а у деяких випадках – обома ензиматичними активностями IRE1, що вказує на залежність функціональної активності мітохондрій від стресу ендоплазматичного ретикулума, зокрема сигнального ензиму IRE1.

9. Показано, що пригнічення функціональної активності сигнального протеїну IRE1 знижує проліферативний потенціал клітин гліоми, змінюючи рівень експресії низки онкогенів та пухлинних супресорів, а також репрограмуючи чутливість експресії більшості досліджених генів до умов гіпоксії, дефіциту глюкози або глутаміну.

10. Виявлено різноспрямований характер змін експресії ядерних генів, які кодують протеїни мітохондрій, у клітинах гліоми лінії U87 з виключеною функціональною активністю IRE1, що свідчить про IRE1-залежне репрограмування функціонального стану мітохондрій та вказує на можливу участь цих генів у регуляції процесів проліферації та росту пухлинних клітин, опосередкованому активністю IRE1.

11. Показано, що різні наночастинки ініціюють розвиток стресу ендоплазматичного ретикулума і що це призводить до розвитку генотоксичності і різкого зниження імунного захисту. Розроблено також високочутливі способи визначення негативного впливу наноматеріалів на організм та його імунний захист за експресією молекулярно-генетичних маркерів, що дозволяє прогнозувати ймовірність розвитку патологічних станів.

Публікації до розділу II (статті)

1. Minchenko O. H., Kryvdiuk I. V., Minchenko D. O., Riabovol O. O., Halkin O. V. Inhibition of IRE1 signaling affects expression of a subset genes encoding for TNF-related factors and receptors and modifies their hypoxic regulation in U87 glioma cells. Endoplasm. Reticul. Stress Dis., 2016, 3(1), 1 – 15
2. Minchenko O.H., Tsymbal D.O., Minchenko D.O., Riabovol O.O., Ratushna O.O. Hypoxic regulation of the expressions of proliferation related genes in U87 glioma cells upon inhibition of ERN1 signaling. Ukr. Biochem. J., 2016, 88(1), 11-21
3. Tsymbal D.O., Minchenko D.O., Riabovol O.O., Ratushna O.O., Minchenko O.H. IRE1 knockdown modifies glucose and glutamine deprivation effects on the expression of proliferation related genes in U87 glioma cells. Biotech. Acta., 2016, 9(1), 26-37
4. Minchenko D. O., Riabovol O. O., Halkin O. V., Ratushna O .O., Tsymbal D. O., Minchenko O. H. IRE-1α regulates expression of ubiquitin specific peptidases during hypoxic response in U87 glioma cells. Endoplasm. Reticul. Stress Dis., 2016, 3, 50 – 62
5. Minchenko O.H., Kryvdiuk I.V., Riabovol O.O., Minchenko D.O., Danilovskyi S.V., Ratushna O.O. Inhibition of IRE1 modifies the hypoxic regulation of GADD family gene expressions in U87 glioma cells. Ukr. Biochem. J., 2016, 88(2), 25-34
6. Minchenko O.H., Riabovol O.O., Tsymbal D.O., Minchenko D.O., Ratushna O.O. Effect of hypoxia on the expression of nuclear genes encoding mitochondrial proteins in U87 glioma cells. Ukr. Biochem. J., 2016, 88 (3), 54-65
7. Riabovol O.O., Tsymbal D.O., Minchenko D.O., Ratushna O.O., Minchenko O.H. IRE1 knockdown modifies the effect of glutamine and glucose deprivations on the expression level of nuclear genes encoding mitochondrial proteins in U87 glioma cells. Biotech. Acta, 2016, 9(2), 37-47

8. Minchenko D.O., Riabovol O.O., Tsymbal D.O., Ratushna O.O., Minchenko O.H. Inhibition of IRE1 affects the expression of genes encoded glucocorticoid receptor and some related factors and their hypoxic regulation in U87 glioma cells. Endocr. Regul., 2016, 50 (3), 127-136
9. Minchenko D.O., Riabovol O.O., Ratushna O.O., Minchenko O.H. Hypoxic regulation of the expression of genes encoded estrogen related proteins in U87 glioma cells: effect of IRE1 inhibition. Endocr. Regul., 2017, 51(1), 8-19
10. Minchenko O. H., Riabovol O. O., Halkin O. V., Minchenko D. O., Ratushna O. O. IRE1-knockdown modifies hypoxic regulation of cathepsins and LONP1 genes expression in U87 glioma cells. Ukr. Biochem. J., 2017, 89(2), 55 – 69
11. Halkin O. V., Minchenko D. O., Riabovol O. O., Telychko V. V., Ratushna O. O., Minchenko O. H. Expression of ubiquitin specific peptidase and ATG7 genes in U87 glioma cells upon glutamine deprivation. Ukr. Biochem. J., 2017, 89(5), 52 – 61
12. Halkin O. V., Riabovol O. O., Minchenko D. O., Kuznetsova A. Y., Ratushna O. O., Minchenko O. H. IRE1 knockdown modifies the effect of glutamine deprivation on the expression of a subset of proteases in U87 glioma cells. Biotech. Acta, 2017, 10(4), 34 – 43
13. Riabovol O. O., Tsymbal D. O., Minchenko D. O., Lebid-Biletska K. M., Sliusar M. Y., Rudnytska O. V., Minchenko O. H. Effect of glucose deprivation on the expression of genes encoding glucocorticoid receptor and some related factors in ERN1-knockdown U87 glioma cells. Endocr Regul, 2019, 53(4), 237-249
14. Minchenko D.O., Tsymbal D.O., Luzina O.Y., Riabovol O.O., Danilovskyi SV, Minchenko O.H. Silencing of NAMPT leads to up-regulation of insulin receptor substrate 1 gene expression in U87 glioma cells. Endocr. Reg., 2020, 54 (1), 31-42
15. Minchenko D.O., Khita O.O., Tsymbal D.O., Danilovskyi S.V., Rudnytska O.V., Halkin O.V., Kryvdiuk I.V., Smeshkova M.V., Yakymchuk M.M., Bezrodnyi BH, Minchenko O.H. Expression of IDE and PITRM1 genes in IRE1 knockdown U87 glioma cells: effect of hypoxia and glucose deprivation. Endocr. Reg., 2020, 54(3), 183-195
16. Hnatiuk O.S., Tsymbal D.O., Minchenko D.O., Khita O.O., Viletska Y.M., Rudnytska O.V., Kozynkevych H.E., Maslak H.S., Minchenko O.H. Insulin receptor substrate 1 gene expression is strongly up-regulated by HSPB8 silencing in U87 glioma cells. Endocr. Reg., 2020, 54 (4), 231-243

Автори:

Вілецька Юлія Миколаївна,
к.б.н. (Спеціальність 03.00.04 “Біохімія”), науковий співробітник відділу молекулярної біології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України.
Має 26 опублікованих наукових праць, серед яких 16 статей та 10 тез.
e-mail: yulya.viletska@ukr.net

Хіта Олена Олександрівна,
доктор філософії (Спеціальність 091 “Біологія”), молодший науковий співробітник відділу молекулярної біології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України.
Має 45 опублікованих наукових праць, серед яких 22 статті та 17 тез, а також 6 патентів України.
e-mail: olenariabovil@gmail.com

За темою роботи авторами опубліковано 26 статей, зокрема 10 статей у англомовних журналах з імпакт-фактором. Загальна кількість посилань на публікації авторів/ h-індекс роботи, згідно баз даних складає відповідно: Web of Science – 3 / 2, Scopus – 44 / 8, Google Shcolar – 105 / 13. Отримано 6 патентів України, 2 із них на винахід.

Дякуємо за увагу!!!