

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

*Направление подготовки 06.06.01 Биологические науки
Специальность 03.01.03 Молекулярная биология*

ПОРТФОЛИО АСПИРАНТА

Маликова Дарья Владимировна

Санкт-Петербург 2016

Лаборатория: «Биологии клетки в культуре» отдела «Клеточных культур», группа «Внеклеточной дифференцировки стволовых клеток».

Тема диссертационной работы: «Участие метилтрансферазы Set 7/9 в регуляции репарации ДНК и контроле клеточного цикла в клетках человека»

Научный руководитель: Тентлер Дмитрий Генрихович, к.б.н., с.н.с.

Достижения в научно-исследовательской деятельности

1. Публикации

Lomert E, Turoverova L, Kriger D, Aksenov ND, Nikotina AD, Petukhov A, Mittenberg AG, Panyushev NV, Khotin M, Volkov K, Barlev NA, Tentler D. Co-expression of RelA/p65 and ACTN4 induces apoptosis in non-small lung carcinoma cells. Cell Cycle. 2018 Jan 22;1-11. doi:1080/15384101.2017.1417709. PubMed PMID: 29251177.

O. Fedorova, V. Petrova, A. Daks, A. Petukhov, L. Lezina, O. Shuvalov, P. Davidovich, D. Malikova, E. Lomert, D. Tentler, V. Kartzev, V. Tribulovich, G. Melino & N.A. Barlev. Novel isatin-derived molecules activate p53 via interference with Mdm2 to promote apoptosis. Cell Death and Disease (Submitted).

Lezina L, Aksenova V, Fedorova O, Malikova D, Shuvalov O, Antonov AV, Tentler D, Garabadgiu AV, Melino G, Barlev NA. KMT Set7/9 affects genotoxic stress response via the Mdm2 axis // Oncotarget. 2015 Sep 22; 6(28):25843-55. doi:10.18632/oncotarget.4584. PubMed PMID: 26317544.

Тезисы:

Д. В. Кригер, Д. Г. Тентлер. Изучение участия лизин-метилтрансферазы белков Set 7/9 в процессах репарации ДНК в результате генотоксического стресса. // Успехи молекулярной онкологии. 2016. Том 3. № 4. 1–138

D. Malikova, M. Khotin, L. Turoverova and D. Tentler. Nuclear localization of beta2-tubulin in A431 cells. // Special Issue: 38th FEBS Congress, Saint Petersburg, Russia, July 6–11, 2013, Volume 280, Issue Supplement s, pp. 1–661

Д.В. Маликова, М.Г. Хотин. Выявление β-тубулина в ядре клеток A431. // XVI Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей (с международным участием). «Фундаментальная наука и клиническая медицина», СПбГУ, 2013, стр.255-256.

2. Участие в конференциях:

2-й Всероссийской конференции по молекулярной онкологии. 6-8 декабря 2016, Москва, НИИ канцерогенеза РОНЦ им.Н.Н.Блохина при поддержке РФФИ. Докладчик.

*Международная конференция STERP 2016. 6 – 8 апреля 2016, Санкт-Петербург.
Член организационного комитета.*

Конгресс Федерации европейских биохимических обществ 2013 «Биологические механизмы». Санкт-Петербург, Россия, Июль 2013. Стендовый доклад.

XVI Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье». Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 20 апреля 2013. Стендовый доклад.

3. Участие в грантах

Молекулярно-клеточные технологии для лечения социально значимых заболеваний, РФФ (14-50-00068). Выполняется.

Актин-связывающий белок альфа-актинин 4 как селективный регулятор активности транскрипционного фактора NF- κ B. РФФИ. Выполняется.

Роль специфических метилтрансфераз в регуляции клеточного цикла опухолевым супрессором p53 при воздействии на клетки противоракового препарата доксорубицина. РФФИ. Выполняется.

Изучение степени участия и роли актин-связывающих белков в составе цитоплазматических и ядерных комплексов, регулирующих основные процессы жизнедеятельности клеток. РФФИ. Выполняется.

Ядерные белковые комплексы цитоскелетных белков, их состав и функции. РФФИ. Завершён.

4. Научно-педагогическая деятельность

*Научное руководство бакалаврами, магистрами, специалистами
нет*

*Чтение лекций, проведение семинарских и практических занятий
нет*

5. Дополнительная информация (дипломы, грамоты, стажировки, молодежные школы и т.п.)

Участница 18th CIMO Winter School. Зоологическая станция Tvärminne Университета Хельсинки. 3-9 марта 2014 г. Получен диплом об окончании курса.

Участник Всероссийской школы для молодёжи «Современные методы флуоресцентной визуализации в биомедицинских и биотехнологических исследованиях», г. Москва, Россия. 2012. Получен сертификат.

6. Сведения об освоении основной образовательной программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре

Сведения о сдаче кандидатских экзаменов

№ п/п	Дисциплина	Дата сдачи	Оценка	Место сдачи
1.	История и философия науки	26.05.2016	отлично	СПб АУ РАН
2.	Английский язык	15.06.2016	отлично	СПб АУ РАН
3.				

Сведения о сдаче других дисциплин

№ п/п	Дисциплина	Дата сдачи	Оценка	Место сдачи
1.	Молекулярная биология	27.12.2016	Зачет (хорошо)	ИНЦ РАН
2.	Педагогика высшей школы	20.12.2016	отлично	ИНЦ РАН
3.	Научно-исследовательская деятельность	05.12.2016	хорошо	ИНЦ РАН
4.	Педагогическая практика	24.05.2017	Зачет(хорошо)	ИНЦ РАН
5.	Везикулярный транспорт и передача внутриклеточного сигнала	26.05.2017	Зачет (хорошо)	ИНЦ РАН
6.	Ионные механизмы клеточной сигнализации	23.12.2016	Зачет (хорошо)	ИНЦ РАН
7.	Молекулярная биология	14.06.2017	-	

Изучение участия лизин-метилтрансферазы белков Set 7/9 в процессах репарации ДНК в результате генотоксического стресса

Д. В. Кригер, Д. Г. Тентлер

ФГБУН «Институт цитологии РАН», Санкт-Петербург

Введение. В настоящее время все более очевидной становится роль посттрансляционных модификаций в регуляции активности белков. Такой путь позволяет клеткам скоординировать сигнальные пути во времени и пространстве. Нарушение функций метилтрансфераз приводит к серьезным изменениям в клетке, часто являющимися причиной опухолеобразования. В последнее время изучению лизин-метилтрансфераз уделяется большое внимание, особенно в контексте регуляции негистоновых белков. Первым примером регуляции функций белков с помощью метилирования стало обнаружение того, что в ответ на генотоксический стресс происходит метилирование транскрипционного фактора p53 с помощью Set 7/9. Важно отметить, что среди мишеней Set 7/9 обнаружены p53, E2F1 и NF-κB, которые играют первостепенную роль в процессах канцерогенеза, поскольку они вовлечены в регуляцию контроля клеточного цикла и репарации ДНК. Изменения, затрагивающие системы репарации ДНК, могут быть причиной, обеспечивающей резистентность многих опухолей к противораковой терапии.

Задачи исследования. С помощью флуоресцентной микроскопии определить чувствительность клеточных линий H1299 и U2OS к повреждению ДНК в результате генотоксического стресса. Оценить влияние подавления экспрессии Set 7/9 на чувствительность клеток к повреждению ДНК.

Материалы и методы. Выполняли культивирование клеток, SDS-электрофорез, вестерн-блотт-гибридизацию, иммуноокрашивание клеточных препаратов. Проводили анализ фокусов репарации и статистический анализ.

Результаты. Проанализированы линии немелкоклеточного рака легкого H1299 (p53-негативные) и остеосаркомы U2OS (p53-позитивные). Для подавления Set 7/9 эти линии экспрессировали siRNA-SET 7/9. В качестве группы контроля выступали клетки, экспрессирующие неспецифичную siRNA. Обе клеточные линии были обработаны доксорубицином в концентрации 0,5 мкМ в течение 12 и 24 ч. После этого проводили оценку степени повреждения ДНК с помощью окрашивания фокусов gamma-H2AX. Выявлено, что в клетках с подавлением Set 7/9 в первые 12 ч интенсивность фокусов была выше по сравнению с клетками контрольной группы. Кроме этого, количество выживших клеток со сниженной экспрессией Set 7/9

было в 3 раза меньше по сравнению с группой контроля. Как и в случае с клетками линии H1299, в клетках линии U2OS со сниженной экспрессией Set 7/9 фокусов оказалась выше.

Выводы. Лизин-метилтрансфераза Set 7/9 участвует в процессе инициации распознавания двуцепочечных разрывов ДНК, что подтверждает значение Set 7/9 в регуляции репарации ДНК. Регуляция ответа клетки на повреждение ДНК с помощью Set 7/9 не зависит от статуса p53 в клетке.

Регуляторные паттерны поляризации моноцитов периферической крови у здоровых лиц и у больных раком молочной железы

М. Н. Стахеева¹, А. А. Андреева¹, Н. В. Чердынцева^{1,2},
Е. М. Слонимская^{1,3}

¹НИИ онкологии ФГБУ «Томский НИМЦ РАН», Томск;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск;

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

Введение. Появление, развитие и диссеминация злокачественной опухоли во многом зависят от микроокружения органа первичной локализации и органа метастазирования. Важным элементом тканевого микроокружения являются воспалительные макрофаги, происходящие из моноцитов периферической крови (ПК). Свойства моноцитов ПК, прежде всего M1/M2-поляризованность, вероятно, могут влиять на формирование популяции макрофагов в опухоли. В свою очередь, популяционная структура моноцитов ПК определяется уровнем циркулирующих индукторов поляризации M1- и M2-интерферона γ (ИФН-γ) и интерлейкина 4 (ИЛ-4) соответственно, а также чувствительностью к их воздействию, связанной с наличием соответствующих рецепторов.

Задачи исследования. Сравнение M1- и M2-структур моноцитов ПК и паттернов их регуляции ИФН-γ и ИЛ-4 у больных раком молочной железы (РМЖ) и у здоровых лиц.

Материалы и методы. В исследование включены 10 пациенток с впервые диагностированным инвазивным РМЖ и 6 здоровых женщин. В периферической крови методом проточной цитофлуориметрии были определены M1-(CD68⁺), M2-(CD163⁺) моноциты, а также моноциты, экспрессирующие рецепторы к ИФН-γ (CD119⁺) и ИЛ-4 (CD124⁺). Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови был оценен уровень ИФН-γ и ИЛ-4.

Результаты. В проведенном исследовании содержание провоспалительных M1-(CD68⁺) моноцитов и моноцитов, экспрессирующих рецептор к ИФН-γ —