

Заключение диссертационного совета МГУ.015.4
по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

Решение диссертационного совета от «09» февраля 2023г. №1

О присуждении Лябину Дмитрию Николаевичу, гражданину РФ, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Регуляция синтеза Y-бокс-связывающего белка 1 и его роль в экспрессии генов» по специальности 1.5.3. – «молекулярная биология» принята к защите диссертационным советом МГУ.015.4, 10.11.2022 года, протокол № 14.

Соискатель Лябин Дмитрий Николаевич, 1980 года рождения, в 2008 году защитил диссертацию «Изучение механизмов регуляции трансляции мРНК YB 1» на соискание ученой степени кандидата наук в диссертационном совете, созданном на базе Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, с присуждением учёной степени кандидата биологических наук по специальности молекулярная биология (03.01.03).

Соискатель работает старшим научным сотрудником группы регуляции биосинтеза белка Института белка РАН.

Диссертация выполнена в Институте белка РАН.

Официальные оппоненты:

Озолинь Ольга Николаевна, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией функциональной геномики и клеточного стресса Института биофизики клетки РАН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»,

Сергиев Пётр Владимирович, член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор кафедры химии природных соединений химического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова,

Шатский Иван Николаевич, доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник отдела химии и биохимии нуклеопротеидов НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 31 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации 15 работ, из них 15 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности.

1. Skabkina, O. V., **Lyabin, D. N.**, Skabkin, M. A., and Ovchinnikov, L. P. (2005) YB-1 autoregulates translation of its own mRNA at or prior to the step of 40S ribosomal subunit joining. *Molecular and Cellular Biology* 25, 3317-3323, IF(WoS,2022) – 5.069;
2. Skabkin, M. A., **Liabin, D. N.**, and Ovchinnikov, L. P. (2006) [Nonspecific and specific interaction of Y-box binding protein 1 (YB-1) with mRNA and posttranscriptional regulation of protein synthesis in animal cells]. *Mol Biol (Mosk)* 40, 620-633, IF(WoS,2022) – 1.540;
3. Eliseeva, I. A., Kim, E. R., Guryanov, S. G., Ovchinnikov, L. P., and **Lyabin, D. N.** (2011) Y-box-binding protein 1 (YB-1) and its functions. *Biochemistry (Mosc)* 76, 1402-1433, IF(WoS,2022) – 2.824;
4. **Lyabin, D. N.**, Eliseeva, I. A., Skabkina, O. V., and Ovchinnikov, L. P. (2011) Interplay between Y-box-binding protein 1 (YB-1) and poly(A) binding protein (PABP) in specific regulation of YB-1 mRNA translation. *RNA Biol* 8, 883-892, IF(WoS,2022) – 4.766;
5. Eliseeva, I. A., Ovchinnikov, L. P., and **Lyabin, D. N.** (2012) Specific PABP effect on translation of YB-1 mRNA is neutralized by polyadenylation through a "mini-loop" at 3' UTR. *RNA Biol* 9, 1473-1487, IF(WoS,2022) – 4.766;
6. **Lyabin, D. N.**, Eliseeva, I. A., and Ovchinnikov, L. P. (2012) YB-1 synthesis is regulated by mTOR signaling pathway. *PLoS One* 7, e52527, IF(WoS,2022) – 3.752;
7. **Lyabin, D. N.**, Nigmatullina, L. F., Doronin, A. N., Eliseeva, I. A., and Ovchinnikov, L. P. (2013) Identification of proteins specifically interacting with YB-1 mRNA 3' UTR and the effect of hnRNP Q on YB-1 mRNA translation. *Biochemistry (Mosc)* 78, 651-659, IF(WoS,2022) – 2.824;
8. **Lyabin, D. N.**, Doronin, A. N., Eliseeva, I. A., Guens, G. P., Kulakovskiy, I. V., and Ovchinnikov, L. P. (2014) Alternative forms of Y-box binding protein 1 and YB-1 mRNA. *PLoS One* 9, e104513, IF(WoS,2022) – 3.752;
9. Bogolyubova, I. O., **Lyabin, D. N.**, Bogolyubov, D. S., and Ovchinnikov, L. P. (2014) Immunocytochemical study of YB-1 nuclear distribution in different cell types. *Tissue & Cell* 46, 457-461, IF(WoS,2022) – 2.586;
10. **Lyabin, D. N.**, Eliseeva, I. A., and Ovchinnikov, L. P. (2014) YB-1 protein: functions and regulation. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 5, 95-110, IF(WoS,2022) – 9.349;
11. **Lyabin, D. N.**, and Ovchinnikov, L. P. (2016) Selective regulation of YB-1 mRNA translation by the mTOR signaling pathway is not mediated by 4E-binding protein. *Sci Rep* 6, 22502, IF(WoS,2022) – 4.996;

12. **Lyabin, D. N.**, Eliseeva, I. A., Smolin, E. A., Doronin, A. N., Budkina, K. S., Kulakovskiy, I. V., and Ovchinnikov, L. P. (2020) YB-3 substitutes YB-1 in global mRNA binding. *RNA Biol* 17, 487-499, IF(WoS,2022) – 4.766;
13. Mordovkina, D., **Lyabin, D. N.**, Smolin, E. A., Sogorina, E. M., Ovchinnikov, L. P., and Eliseeva, I. (2020) Y-Box Binding Proteins in mRNP Assembly, Translation, and Stability Control. *Biomolecules* 10(4), 591, IF(WoS,2022) – 6.064;
14. **Lyabin, D. N.**, Smolin, E. A., Budkina, K. S., Eliseeva, I. A., and Ovchinnikov, L. P. (2021) Towards the mechanism(s) of YB-3 synthesis regulation by YB-1. *RNA Biol* 18, 1630-1641, IF(WoS,2022) – 4.766;
15. Eliseeva, I. A., Sogorina, E. M., Smolin, E. A., Kulakovskiy, I. V., and **Lyabin, D. N.** (2022) Diverse Regulation of YB-1 and YB-3 Abundance in Mammals. *Biochemistry-Moscow* 87, S48-S70, IF(WoS,2022) – 2.824.

На диссертацию и автореферат поступило 3 дополнительных отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался высоким уровнем их компетентности в области молекулярной биологии и наличием соответствующих высококачественных публикаций.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научные достижения. В первую очередь это касается гипотезы о функциональной взаимозаменяемости Y-боксы-связывающих белков YB-1 и YB-3 и явления регуляции синтеза YB-3 белком YB-1. Кроме того, к достижениям диссертационного исследования следует отнести открытие зависимости синтеза белка YB-1 от пролиферативного статуса клеток и роли mTOR-сигнального каскада в этом явлении, а также доказательство авторегуляции синтеза YB-1 в клетке.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о значимом вкладе автора в науку:

1. Помимо YB-1 и PABP в регуляции трансляции мРНК YB-1 может принимать участие белок гетерогенных ядерных мРНК Q (hnRNP Q). Усиливая взаимодействие YB-1 с 3'НТО мРНК YB-1 и ослабляя взаимодействие с ней PABP, hnRNP Q ингибирует трансляцию мРНК YB-1 в бесклеточной системе трансляции.

2. Синтез белка YB-1 зависит от пролиферативного статуса клеток. Замедление клеточного деления приводит к снижению синтеза YB-1. Ключевую роль в этом играют активность mTOR-сигнального каскада и 5' нетранслируемая область мРНК YB-1.

3. Альтернативные формы мРНК YB-1 образуются за счет минорных стартов транскрипции в первом интроне гена YBX1 и способны транслироваться. Продуктом трансляции является белок YB-1 без N-концевого домена. С основной формы мРНК YB-1, помимо основного продукта (белка YB-1), синтезируется удлиненная с N-конца форма белка YB-1, образующаяся за счет инициации трансляции на неканоническом стартовом кодоне AUC в 5'НТО

4. Нокаут гена YBX1 в клетках НЕК293Т не приводит к глобальным изменениям в транскриптоме и транслатоме благодаря повышению в клетках количества гомолога YB-1 – белка YB-3, который способен заменять YB-1 по крайней мере в РНК-зависимых функциях – в первую очередь, в трансляции.

5. Белок YB-1 регулирует трансляцию и стабильность мРНК YB-3 за счет его прямого взаимодействия с нетранслируемыми областями этой мРНК.

На заседании 9 февраля 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Лябину Д.Н. ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.5.3 - Молекулярная биология, участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 15, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель
диссертационного совета, д.б.н., проф.

Карпова О.В.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.б.н.

Комарова Т.В.