

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

Решение диссертационного совета от «15» февраля 2024 г. №4

О присуждении Шестаковой Екатерине Дмитриевне (гражданину РФ) ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Роль eIF4G2 в регуляции кэп-зависимой трансляции у человека» по специальности 1.5.3. Молекулярная биология принята к защите диссертационным советом 27.12.2023, протокол № 12.

В 2019 году соискатель окончила магистратуру биологического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по направлению подготовки «Биология».

Соискатель Шестакова Екатерина Дмитриевна 1995 года рождения, в 2023 году окончила аспирантуру факультета биоинженерии и биоинформатики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

В настоящее время работает в должности преподавателя факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ имени М.В.Ломоносова.

Диссертация выполнена в лаборатории регуляции синтеза белка в отделе химии и биохимии нуклеопротеидов Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В.Ломоносова.

Научные руководители – доктор химических наук, доцент Шатский Иван Николаевич, главный научный сотрудник лаборатории регуляции синтеза белка отдела химии и биохимии нуклеопротеидов Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В.Ломоносов; кандидат химических наук, Теренин Илья Михайлович, старший научный сотрудник лаборатории регуляции синтеза белка отдела химии и биохимии нуклеопротеидов Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В.Ломоносова.

Официальные оппоненты:

Лябин Дмитрий Николаевич, доктор биологических наук, руководитель группы регуляции биосинтеза белка Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт белка Российской академии наук;

Алкалаева Елена Зиновьевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией механизмов и контроля трансляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук";

Каменский Петр Андреевич, доктор биологических наук, профессор кафедры молекулярной биологии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 4 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации 4 работы, из них 4 статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.3. Молекулярная биология:

1. Smirnova V.V., **Shestakova E.D.**, Bikmetov D.V., Chugunova A.A., Osterman I.A., Serebryakova M.V., Sergeeva O.V., Zatsepin T.S., Shatsky I.N., Terenin I.M. eIF4G2 balances its own mRNA translation via a PCBP2-based feedback loop // RNA. 2019. Vol. 25, No 7. P. 757–767. JIF (WoS) = 4.5; SJR (Scopus) = 3.28. Доля участия = 35%. 1,27 п.л.
 2. Smirnova V.V.*, **Shestakova E.D.***, Nogina D.S., Mishchenko P.A., Prikazchikova T.A., Zatsepin T.S., Kulakovskiy I.V., Shatsky I.N., Terenin I.M. Ribosomal leaky scanning through a translated uORF requires eIF4G2 // Nucleic Acids Research. 2022. Vol. 50, No 2. P. 1111–1127. JIF (WoS) = 14.9; SJR (Scopus) = 8.23. Доля участия = 40%. 1,96 п.л.
- * Авторы внесли равный вклад (Joint First Authors)
3. **Shestakova E.D.**, Smirnova V.V., Shatsky I.N., Terenin I.M. Specific mechanisms of translation initiation in higher eukaryotes: the eIF4G2 story // RNA. 2023. Vol. 29, No 3. P. 282–299. JIF (WoS) = 4.5; SJR (Scopus) = 3.28. Доля участия = 60%. 2,01 п.л.
 4. **Shestakova E.D.**, Tumbinsky R.S., Andreev D.E., Rozov F.N., Shatsky I.N., Terenin I.M. The Roles of eIF4G2 in Leaky Scanning and Reinitiation on the Human Dual-Coding POLG mRNA // International Journal of Molecular Sciences. 2023. Vol. 24, No 24. P. 17149. JIF (WoS) = 5,6; SJR (Scopus) = 1.15. Доля участия = 70%. 2,31 п.л.

Шестакова Е.Д. внесла решающий вклад в публикации по теме диссертации: личный вклад состоит в анализе научной литературы, планировании и проведении большинства экспериментов, обработке и анализе полученных данных, подготовке публикаций. Основные результаты, представленные в перечисленных работах, получены самим автором.

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

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в области регуляции синтеза белка, наличием множества научных статей по соответствующей сфере исследований в области регуляции трансляции, опубликованных в высокорейтинговых международных рецензируемых журналах.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема установления роли эукариотического фактора инициации трансляции eIF4G2 в регуляции кэп-зависимой трансляции на разных мРНК человека. В течение многих лет в литературе существовали противоречивые данные о механизме участия eIF4G2 в трансляции. В частности, предполагался механизм привлечения eIF4G2 в трансляционный комплекс, в котором роль кэп-связывающего белка выполняет eIF3d. Соискателем продемонстрировано на примере ряда мРНК, что eIF4G2 участвует в кэп-зависимой трансляции, в которой роль кэп-связывающего белка выполняет eIF4E, а не eIF3d, то есть принимает участие в канонической кэп-зависимой трансляции. Представленные соискателем эксперименты показывают, что eIF4G2 является специализированным фактором, обеспечивающим сканирование и способным потенциально участвовать в любом сканирующем механизме инициации после привлечения рибосомы.

Впервые выявлены факторы, определяющие зависимость трансляции мРНК от eIF4G2. Убедительно показано, что одним из важнейших условий для этого является наличие uORF. Особого внимания заслуживает то, что в работе раскрыт механизм вовлечения eIF4G2 в трансляцию мРНК с uORF в 5'НТО: продемонстрировано, что на одной и той же мРНК eIF4G2 участвует и в пропускающем сканировании, и в реинициации независимо от того, каков вклад каждого из механизмов в трансляцию основной рамки на исследованных мРНК. Особо стоит

отметить, что соискатель подробно изучил механизм инициации трансляции на бицистронной мРНК POLG/POLGARF человека, кодирующей каталитическую субъединицу митохондриальной ДНК-полимеразы и консервативный пептид POLGARF. Подробно изучен новый регуляторный механизм, позволяющий транслироваться обоим цистронам достаточно эффективно: в случае мРНК POLG/POLGARF наличие uORF, инициация трансляции POLGARF с эффективного из-за примыкающей шпильки стартового кодона CUG (но не AUG) и участие eIF4G2 в трансляции этой мРНК все вместе обеспечивают физиологически адекватный уровень синтеза обоих белков.

Полученные соискателем результаты существенно расширяют представления о механизме кэп-зависимой инициации трансляции у человека и важны для специалистов в области регуляции синтеза белка.

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

1. В исследованных случаях eIF4G2 участвует в кэп-зависимой трансляции, в которой роль кэп-связывающего белка выполняет eIF4E, а не eIF3d, как предполагалось ранее.
2. Наличие предшествующей открытой рамки считывания (*upstream ORF*, *uORF*) в 5'НТО является важнейшим фактором, определяющим зависимость трансляции мРНК от eIF4G2.
3. eIF4G2 участвует как в пропускающем сканировании, так и в реинициации при трансляции мРНК Maf1, Stard7, UCP2 и POLG/POLGARF.
4. Наличие uORF, инициация трансляции POLGARF с эффективного из-за примыкающей шпильки стартового кодона CUG (но не AUG) и трансляция с участием eIF4G2 обеспечивают физиологически адекватный уровень синтеза обоих белков POLG и POLGARF с природной бицистронной мРНК.

На заседании 15 февраля 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Шестаковой Е.Д. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, из них 6 докторов наук по специальности – Молекулярная биология,

участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 13, 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.

19.02.2024 г.