

**Заключение диссертационного совета МГУ.02.03  
по диссертации на соискание учёной степени доктора химических наук**

Решение диссертационного совета от «17» декабря 2019 г. № 33

О присуждении Андрееву Дмитрию Евгеньевичу, гражданину РФ,  
учёной степени доктора химических наук.

Диссертация «Роль 5' нетранслируемых областей мРНК в регуляции синтеза белка у млекопитающих» по специальностям 02.00.10 – биоорганическая химия, 03.01.03 – молекулярная биология принята к защите диссертационным советом 14 октября 2019г., протокол № 27.

Соискатель Андреев Дмитрий Евгеньевич, 1980 года рождения, в 2002 году соискатель окончил Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова и в 2005 завершил обучение в аспирантуре. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук «Сходные черты в механизмах инициации трансляции у прокариот и эукариот» защитил в 2006 году в диссертационном совете Д 501.001.41 при МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет по специальности 02.00.10 биоорганическая химия (химические науки).

Соискатель работает в должности ведущего научного сотрудника в лаборатории регуляции синтеза белка в НИИ Физико Химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова.

Диссертация выполнена в лаборатории регуляции синтеза белка в НИИ Физико Химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научный консультант – **Шатский Иван Николаевич**, доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории регуляции синтеза белка, НИИ Физико Химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова.

Официальные оппоненты:

**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».

**Остерман Илья Андреевич** - доктор химических наук, главный научный сотрудник центра наук о жизни, автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий»

**Малыгин Алексей Аркадьевич** - доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории структуры и функции рибосом Институт химической биологии и

фундаментальной медицины СО РАН

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 43 опубликованные работы по БД Web of Science (h=19), в том числе по теме диссертации 16 работ, из них 16 статей, опубликованных, в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых в системах Web of Science и Scopus, рекомендованных для защиты в докторской совет МГУ по специальностям 02.00.10 – биоорганическая химия, 03.01.03 – молекулярная биология

- 1: **Andreev DE**, Arnold M, Kiniry SJ, Loughran G, Michel AM, Rachinskii D, Baranov PV. TASEP modelling provides a parsimonious explanation for the ability of a single uORF to derepress translation during the integrated stress response // *Elife*. 2018 Jun 22;7. pii: e32563. doi: 10.7554/eLife.32563. IF - 7.551
- 2: Shatsky IN, Terenin IM, Smirnova VV, **Andreev DE**. Cap-Independent Translation: What's in a Name? // *Trends Biochem Sci*. 2018 Nov;43(11):882-895. doi: 10.1016/j.tibs.2018.04.011. IF - 16.889
- 3: **Andreev DE**, Dmitriev SE, Loughran G, Terenin IM, Baranov PV, Shatsky IN. Translation control of mRNAs encoding mammalian translation initiation factors // *Gene*. 2018 Apr 20;651:174-182. doi: 10.1016/j.gene.2018.02.013. IF - 2.638
- 4: **Andreev DE**, O'Connor PB, Loughran G, Dmitriev SE, Baranov PV, Shatsky IN. Insights into the mechanisms of eukaryotic translation gained with ribosome profiling // *Nucleic Acids Res*. 2017 Jan 25;45(2):513-526. doi: 10.1093/nar/gkw1190. IF - 11.147
- 5: Tzani I, Ivanov IP, **Andreev DE**, Dmitriev RI, Dean KA, Baranov PV, Atkins JF, Loughran G. Systematic analysis of the PTEN 5' leader identifies a major AUU initiated proteoform // *Open Biol*. 2016 May;6(5). pii: 150203. doi: 10.1098/rsob.150203. IF - 3.890
- 6: **Andreev DE**, Terenin IM, Dmitriev SE, Shatsky IN. Pros and cons of pDNA and mRNA transfection to study mRNA translation in mammalian cells // *Gene*. 2016 Mar 1;578(1):1-6. doi: IF - 2.638
- 7: **Andreev DE**, O'Connor PB, Zhdanov AV, Dmitriev RI, Shatsky IN, Papkovsky DB, Baranov PV. Oxygen and glucose deprivation induces widespread alterations in mRNA translation within 20 minutes // *Genome Biol*. 2015 May 6;16:90. doi: 10.1186/s13059-015-0651-z. IF - 14.028
- 8: **Andreev DE**, O'Connor PB, Fahey C, Kenny EM, Terenin IM, Dmitriev SE, Cormican P, Morris DW, Shatsky IN, Baranov PV. Translation of 5' leaders is pervasive in genes resistant to eIF2 repression // *Elife*. 2015 Jan 26;4:e03971. doi: 10.7554/eLife.03971. IF - 7.551
- 9: Michel AM, **Andreev DE**, Baranov PV. Computational approach for calculating the probability of eukaryotic translation initiation from ribo-seq data that takes into account leaky scanning // *BMC Bioinformatics*. 2014 Nov 21;15:380. doi: 10.1186/s12859-014-0380-4. IF - 2.511

- 10: **Andreev DE**, Dmitriev SE, Terenin IM, Shatsky IN. Cap-independent translation initiation of apaf-1 mRNA based on a scanning mechanism is determined by some features of the secondary structure of its 5' untranslated region // Biochemistry (Mosc). 2013 Feb;78(2):157-65. doi: 10.1134/S0006297913020041. IF - 1.886
- 11: **Andreev DE**, Dmitriev SE, Zinovkin R, Terenin IM, Shatsky IN. The 5' untranslated region of Apaf-1 mRNA directs translation under apoptosis conditions via a 5' end-dependent scanning mechanism // FEBS Lett. 2012 Nov 30;586(23):4139-43. doi: 10.1016/j.febslet.2012.10.010. IF - 2.675
- 12: **Andreev DE**, Hirnet J, Terenin IM, Dmitriev SE, Niepmann M, Shatsky IN. Glycyl-tRNA synthetase specifically binds to the poliovirus IRES to activate translation initiation // Nucleic Acids Res. 2012 Jul;40(12):5602-14. doi: 10.1093/nar/gks182. IF - 11.147
- 13: Shatsky IN, Dmitriev SE, Terenin IM, **Andreev DE**. Cap- and IRES-independent scanning mechanism of translation initiation as an alternative to the concept of cellular IRESs // Mol Cells. 2010 Oct;30(4):285-93. doi: 10.1007/s10059-010-0149-1 IF - 3.533
- 14: **Andreev DE**, Dmitriev SE, Terenin IM, Prassolov VS, Merrick WC, Shatsky IN. Differential contribution of the m7G-cap to the 5' end-dependent translation initiation of mammalian mRNAs // Nucleic Acids Res. 2009 Oct;37(18):6135-47. doi: 10.1093/nar/gkp665. IF - 11.147
- 15: **Andreev DE**, Fernandez-Miragall O, Ramajo J, Dmitriev SE, Terenin IM, Martinez-Salas E, Shatsky IN. Differential factor requirement to assemble translation initiation complexes at the alternative start codons of foot-and-mouth disease virus RNA // RNA. 2007 Aug;13(8):1366-74. IF - 3.949
- 16: **Andreev D**, Hauryliuk V, Terenin I, Dmitriev S, Ehrenberg M, Shatsky I. The bacterial toxin ReLE induces specific mRNA cleavage in the A site of the eukaryote ribosome // RNA. 2008 Feb;14(2):233-9. Epub 2007 Dec 14. IF - 3.949

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью и наличием публикаций в области биоорганической химии. Двое оппонентов являются докторами химических наук, один – доктором биологических наук.

На автореферат диссертации поступило 1 дополнительный отзыв, отзыв положительный.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание учёной степени доктора химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как научные достижения.

Так, были изучены молекулярные механизмы функционирования IRES элементов I (полиовирус) и II (FMDV) типа. Кроме этого, было показано, что инициация трансляции на

втором AUG кодоне IRES элемента FMDV протекает по механизму сканирования и требует тех же факторов инициации и ITAF, что и инициация на AUG1, за исключением фактора инициации eIF1, полученный результат проливает свет на эволюционно консервативное присутствие двух стартовых кодонов в мРНК вирусов с IRES элементом II типа.

Обнаружено, что GARS связывается со шпилечной структурой в домене V IRES элемента полиовируса за счет узнавания последовательности, напоминающей антикодоновую петлю глициловой тРНК. Связывание GARS с IRES элементом полиовируса стимулирует образование 48S инициаторного комплекса. Открытие данного белкового фактора имеет не только теоретическую, но и потенциальную практическую значимость, поскольку открывает возможность разработки лекарственных препаратов, направленных на специфическое подавление взаимодействия GARS с IRES элементом.

Предложена новая концепция энхансеров кеп-независимой трансляции в 5'НТО клеточных мРНК (CITE). Данная теория предлагает новый механизм инициации трансляции у эукариот, который объясняет дифференциальную регуляцию трансляции мРНК в стрессовых условиях без участия IRES элементов.

С помощью рибосомного профайлинга и репортерных конструкций исследована роль инициаторных кодонов в 5'НТО клеточных мРНК в регуляции трансляции при стрессовых воздействиях, таких как удаление кислорода и глюкозы и окислительный стресс. Предложена модель регуляции трансляции при стрессе, основанная на столкновении сканирующих и элонгирующих рибосом.

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:

Инициация трансляции на двух стартовых кодонах в мРНК FMDV по-разному зависит от eIF1. Инициация трансляции, направляемая IRES элементом FMDV, протекает значительно медленнее инициации на кеп-зависимой мРНК.

Глицил-тРНК синтетаза связывается с IRES элементом полиовируса и стимулирует инициацию трансляции. Связывание происходит за счет наличия в IRES консервативного структурного элемента, мимикрирующего под глициловую тРНК.

Трансляция, направляемая 5'НТО клеточных мРНК, по-разному зависит от наличия кепа. 5'НТО мРНК с низкой кеп-зависимостью, тем не менее, не способны промотировать внутреннюю инициацию. На основании полученных данных предложена теория о кеп-независимых энхансерах трансляции, которые способны стимулировать кеп-независимое

сканирование.

Инициация трансляции на не-AUG кодонах протекает гораздо реже, и менее эффективно, чем сообщалось ранее, на основании анализа данных рибосомного профайлинга. Тем не менее, определенные 5'НТО способны довольно эффективно промотировать инициацию трансляции с не-AUG кодонов. Так, 5'НТО мРНК опухолевого супрессора PTEN содержит AUU кодон, с которого синтезируется удлиненная с N-конца протеоформа.

При стрессе удаления кислорода и глюкозы (OGD) уже через 20 минут после начала стресса наблюдаются значительные изменения на трансляционном уровне, при этом активируется трансляция с неоптимальных кодонов, расположенных в 5'НТО.

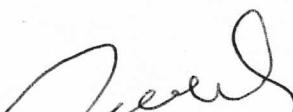
При фосфорилировании фактора инициации eIF2 происходит глобальное подавление белкового синтеза, однако трансляция около 10 мРНК не подавляется, или даже стимулируется. Все эти мРНК имеют регуляторные uORF. В ряде случаев, единственной uORF в 5'НТО достаточно для устойчивости трансляции к стрессу. На основании полученных данных предложена модель, которая объясняет регуляторную функцию uORF при стрессе за счет столкновений сканирующих и элонгирующих рибосом.

На заседании 17 декабря 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Андрееву Дмитрию Евгеньевичу учёную степень доктора химических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 14 докторов наук, участвовавших в заседании (из них 8 докторов наук по специальности 02.00.10 – “биоорганическая химия”, 6 докторов наук по специальности 03.01.03 – “молекулярная биология”), из 15 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

За - 15, против - 0, недействительных бюллетеней - 0

Председатель совета,

Д.х.н., профессор, академик РАН

  
Богданов А.А.

Ученый секретарь Совета,

Кандидат химических наук

Доцент

17 декабря 2019 года

  
Смирнова И.Г.