

Заключение диссертационного совета МГУ.03.01

по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «8» апреля 2021 г. №4

О присуждении Шадриной Ольге Алексеевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Роль клеточных белков Ku и SFPQ в транскрипции ВИЧ-1» по специальности 03.01.03 - «Молекулярная биология» принята к защите диссертационным советом 25.02.2021, протокол № 2.

Соискатель Шадрина Ольга Алексеевна 1992 года рождения, в 2015 году окончила Факультет биоинженерии и биоинформатики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». В 2019 году соискатель окончила аспирантуру Факультета биоинженерии и биоинформатики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по специальности 03.01.03 - «молекулярная биология».

В настоящее время соискатель работает в должности инженера химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Диссертация выполнена в отделе химии нуклеиновых кислот НИИ Физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель – Готтих Марина Борисовна, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела химии нуклеиновых кислот НИИ Физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

Лаврик Ольга Ивановна, доктор химических наук, академик РАН, профессор, заведующий лабораторией биоорганической химии ферментов, ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН;

Прасолов Владимир Сергеевич, доктор биологических наук, профессор, гл.н.с. лаборатории клеточных основ развития злокачественных заболеваний, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта» РАН;

Шеваль Евгений Валерьевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией ультраструктуры клеточного ядра, НИИ Физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 5 работ, из них 5 статей, опубликованных, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 03.01.03 – «Молекулярная биология».

1. **Шадрина О.А.**, Княжанская Е.С., Королев С.П., Готтих М.Б. Клеточные белки Ku и HMGAl как участники транскрипции ВИЧ-1 // Acta Naturae. – 2016. – Т.8 №1.– С.29-43., IF 1.360 (Web of Science)
2. Княжанская Е.С., **Шадрина О.А.**, Анисенко А.Н., Готтих М.Б. Роль ДНК-зависимой протеинкиназы в репликации ВИЧ-1 // Молекулярная биология. – 2016. – Т. 50, No 4. – С.639- 654., IF 1.023 (Web of Science)
3. Knyazhanskaya E., Anisenko A., **Shadrina O.**, Kalinina A., Zatsepin T., Zalevsky A., Mazurov D., Gottikh M. NHEJ pathway is involved in post-integrational DNA repair due to Ku70 binding to HIV-1 integrase // Retrovirology – 2019. – №16. – P.1-17. IF 4.183 (Web of Science)
4. **Shadrina O.**, Garanina I., Korolev S., Zatsepin T., Assche J.V., Daouad F., Wallet C., Rohr O., Gottikh M. Analysis of RNA binding properties of human Ku protein reveals its interactions with 7SK snRNA and protein components of 7SK snRNP complex // Biochimie. – 2020. – №171-172. – P.110-123. IF 3.413 (Web of Science)
5. Anisenko A., Kan M., **Shadrina O.**, Brattseva A., Gottikh M. Phosphorylation Targets of DNA-PK and Their Role in HIV-1 Replication // Cells. – 2020. – V.9 №8. IF 4.366 (Web of Science)

На диссертацию и автореферат поступило 3 отзыва, все положительные, замечания носят редакционный характер, критических замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в области молекулярной биологии, а также наличием публикаций по теме диссертационного исследования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, соответствующей критериям п. 2.1 Положения о присуждении ученых степеней в МГУ имени М.В. Ломоносова.

В диссертационной работе на основании выполненных автором исследований было показано, что клеточный белок SFPQ связывается в U3 регионе вирусного длинного

концевого повтора и является положительным фактором транскрипции ВИЧ-1. Было впервые установлено, что клеточный белок Ku ассоциирован с промотором ВИЧ-1 на репортерном векторе и на интегрированном провирусе, где он стимулирует инициацию транскрипции. В регуляции транскрипции ВИЧ-1 Ku участвует без каталитической субъединицы ДНК-зависимой протеинкиназы и по TAR-независимому механизму. Было показано, что Ku взаимодействует с ядерным 7SK комплексом, важным регулятором транскрипции ВИЧ-1. Кроме того, были предсказаны транскрипционные факторы, которые могут определять влияние Ku на транскрипцию ВИЧ-1: ATF3, CEBPG, TRIM56, SETD1A и TFAP4.

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. Установлено взаимодействие белка человека SFPQ с U3 регионом длинного концевого повтора (LTR) ВИЧ-1 и обнаружен сайт посадки SFPQ внутри U3 региона. Показано, что U3-регион необходим для регуляции транскрипции с промотора ВИЧ-1 белком SFPQ.
2. Установлено, что гетеродимерный белок Ku присутствует на промоторе ВИЧ-1 и положительно влияет на инициацию транскрипции с него. Это влияние не зависит от взаимодействия Ku с TAR РНК вируса. Показано, что каталитическая субъединица DNA-PKcs не оказывает влияния на транскрипцию с промотора ВИЧ-1.
3. Охарактеризованы РНК-связывающие свойства гетеродимера Ku человека: показано, что Ku предпочтительно связывается со шпильчатыми РНК, имеющими выпетливание рядом с терминальной петлей, содержащей G-богатую последовательность, а сайт связывания РНК перекрывается с сайтом связывания ДНК в белке Ku.
4. Обнаружено взаимодействие Ku с 7SK РНК и с белками комплекса 7SK РНП HEXIM1 и Cdk9, таким образом, Ku может рассматриваться в качестве нового компонента комплекса 7SK РНП – важного регулятора транскрипции генов ВИЧ-1.
5. На основе анализа транскриптомных данных для линии НЕК 293Т дикого типа и с моноаллельным нокаутом одного из генов белков Ku70, Ku80, DNA-PKcs и протеомных данных для линии НЕК 293Т дикого типа и с моноаллельным нокаутом Ku70 предсказаны новые возможные участники Ku-зависимой регуляции транскрипции с промотора ВИЧ-1, которые могут определять влияние Ku на транскрипцию, - белки: ATF3, CEBPG, TRIM56, SETD1A и TFAP4.

На заседании 08 апреля 2021 г диссертационный совет принял решение присудить

Шадриной Ольге Алексеевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, из них 6 докторов наук по специальности «молекулярная биология», участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 12, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Заместитель председателя
диссертационного совета
д.б.н., профессор

Карпова О.В.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.б.н.

Комарова Т.В.

19.04.2021