

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0423U100120

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 12-07-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бондарчук Тетяна Валеріївна

2. Bondarchuk Tetyana V.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 03.00.03

Назва наукової спеціальності: Молекулярна біологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 27-06-2023

Спеціальність за освітою: біологія

Місце роботи здобувача: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 150, м. Київ, 03143, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** Д 26.237.01

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417101

**Місцезнаходження:** вул. Академіка Заболотного, буд. 150, м. Київ, 03143, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### **IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417101

**Місцезнаходження:** вул. Академіка Заболотного, буд. 150, м. Київ, 03143, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 34.15, 34.15.17

**Тема дисертації:**

1. Комплекс факторів елонгації трансляції eEF1B людини: структурна організація і функціональні властивості
2. The human translation elongation complex eEF1B: structural organization and functional features

**Реферат:**

1. Дисертацію присвячено дослідженню структурних і функціональних особливостей комплексу елонгації трансляції eEF1B людини. Показано, що рекомбінантна eEF1B є мономером, eEF1B перебуває у рівновазі мономер-димер при концентрації нижче 1.8 мкМ і олігомеризується при підвищенні концентрації, eEF1B існує у вигляді стабільного тримеру. Всі вищезазначені білки мають видовжену форму молекули. Досліджено структурну організацію субодиниці eEF1B і створено атомарну модель тримеру цього білка. Нами було запропоновано механізм підсилюючої дії eEF1B на швидкість обміну гуанінового нуклеотиду субодиницею eEF1B. Ми також показали, що eEF1B може зв'язувати не тільки eEF1A1 але й eEF1A2, та обмінювати гуаніновий нуклеотид на обох факторах. Ми побудували атомарну модель просторової організації комплексу eEF1B. N-кінцевий домен eEF1B взаємодіє одночасно з N-кінцевими доменами eEF1B та eEF1B. Субодиниця eEF1B, в свою чергу, тримеризується за рахунок мотиву типу «лейцинова застібка», таким чином, утворюється

комплекс типу eEF1B(PPP)3. Оскільки білки eEF1B $\alpha$  і eEF1B $\beta$  мають структурно подібні GEF-домени, їх загальна кількість в комплексі дорівнює шести. Ми довели, що комплекс eEF1B(PPP)3 може зв'язувати до шести молекул eEF1A2. Таке унікальне структурне об'єднання факторів обміну нуклеотиду в одному комплексі може розглядатися як своєрідний «GEF-хаб», який забезпечує ефективне відновлення активної ГТФ-зв'язаної конформації eEF1A в процесі елонгації трансляції у вищих еукаріот. Ключові слова: біосинтез білка, фактори елонгації трансляції еукаріот, білок-білкові взаємодії, стабільні білкові комплекси.

2. This thesis describes the structural organization of recombinant eEF1B $\alpha$ , eEF1B $\beta$ , eEF1B $\gamma$  subunits, stoichiometry and architecture of their complex, eEF1B, and functional activity of eEF1B $\alpha$  and eEF1B $\beta$  as the guanine nucleotide exchange factors of eEF1A. Protein biosynthesis in eukaryotic cell is spatially and structurally organized that ensures high efficiency of this process. One of the distinguishing features of the eukaryotic cell is the presence of the stable macromolecular complexes of aminoacyl-tRNA synthetases and translation elongation factors. Until now, the structural organization of the eEF1B translation elongation factor complex, as well as its individual subunits, remains unknown. Therefore, the aim of this thesis is to establish the structural organization of the human eEF1B complex and characterize the structural features and functional properties of its individual subunits. We determined that eEF1B $\alpha$  is a monomeric protein with a moderately elongated shape in solution. It consists of two rigidly structured domains (N-terminal and GEF) connected by a long structurally dynamic region. eEF1B $\alpha$  is a stable trimer of a highly elongated shape in solution. Trimerization of eEF1B $\alpha$  is mediated by its leucine-zipper motif, which forms a compact supercoiled trimeric bundle. Three GEF domains are connected to this bundle via unstructured regions and CAR domains on one side of this bundle; three N-terminal domains with a dynamic  $\alpha$ -helical organization are located on the other side. eEF1B $\beta$  is also a moderately elongated protein and its aggregation state depends on the protein concentration. At a concentration below 1.8  $\mu$ M, eEF1B $\beta$  forms monomer-dimer equilibrium. Increasing protein concentration results in the formation of stable dimers and tetramers. We explained a mechanism of the stimulatory effect of eEF1B $\beta$  on the rate of guanine nucleotide exchange reaction mediated by eEF1B $\alpha$ . We demonstrated that the N-terminal domain of eEF1B $\beta$  inhibits its nucleotide exchange activity by interfering with eEF1A binding to the C-terminal domain of eEF1B $\alpha$ . The formation of the eEF1B $\alpha\beta$  complex confines the N-terminal domain of eEF1B $\beta$  in eEF1B $\alpha$  that consequently eliminates this inhibitory effect. In contrast to eEF1B $\alpha$ , eEF1B $\beta$  did not affect functional activity of eEF1B $\alpha$ . We found that the eEF1B $\alpha\beta$  and eEF1B $\alpha\gamma$  complexes are formed at an equimolar subunits ratio. Using the method of hydrogen deuterium exchange coupled to mass spectrometry, we outlined the regions involved in the protein-protein interaction for each subunit. Amino acid residues 6-58 of the eEF1B $\alpha$  N-terminal domain acquire rigidly structured conformation when interacting with eEF1B $\beta$ . In turn, two short regions of the eEF1B $\alpha$  N-terminal domain (residues 144-161 and 170-190) are responsible for the interaction with eEF1B $\beta$ . The N-terminal domains of eEF1B $\beta$  and eEF1B $\gamma$  are responsible for the eEF1B $\alpha\beta\gamma$  complex formation as well, particularly, amino acid residues 11-29 of eEF1B $\beta$  and the entire N-terminal domain of eEF1B $\gamma$ , with the exception of peptides interacting with eEF1B $\alpha$ , display high protection in the complex. Using the molecular docking method, we built an atomistic model of the eEF1B complex. The N-terminal domain of eEF1B $\alpha$  interacts with the N-terminal domains of eEF1B $\beta$  and eEF1B $\gamma$  simultaneously. The eEF1B $\alpha$  subunit is trimerized by the leucine-zipper motif interaction, thus, forming the eEF1B(PPP)3 complex. Since eEF1B $\alpha$  and eEF1B $\beta$  proteins have structurally similar GEF-domains, their total number in the complex is equal to six. Therefore, the eEF1B(PPP)3 complex is able to bind up to six molecules of eEF1A2. Such, so far, unique structural assembly of the guanine-nucleotide exchange factors within a stable complex may be considered as a “GEF-hub” that provides efficient conversion of eEF1A from the GDP-bound state to the active GTP-bound conformation in higher eukaryotes. Key words: protein biosynthesis, eukaryotic translation elongation factors, protein-protein interactions, stable protein complexes.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:**

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:**

**Підсумки дослідження:**

**Публікації:**

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Шалак Вячеслав Федорович

2. Shalak Viacheslav F.

**Кваліфікація:** к.б.н., 03.00.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Сиволоб Андрій Володимирович

2. Syvolob Andrii Volodymyrovich

**Кваліфікація:** д.б.н., 03.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Корольова Дар'я Сергіївна

2. Korolova Dar'ya Sergiyvna

**Кваліфікація:** к. б. н., 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Рецензенти**

## **VIII. Заключні відомості**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Єльська Ганна Валентинівна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
головуючого на засіданні**

Єльська Ганна Валентинівна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

**Реєстратор**

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності**



Юрченко Т.А.