

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.022.03,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ИНСТИТУТ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ», ПО ДИССЕРТАЦИИ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 15 октября 2020 г. № 49

О присуждении Егорову Владимиру Валерьевичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени доктора биологических наук.

Диссертация «Индукцированные конформационные переходы в полипептидах»

по специальности 03.01.04 (биохимия)

принята к защите 16 июня 2020 года (протокол заседания № 45) диссертационным советом

Д 001.022.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, совет учреждён на основании приказа № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель Егоров Владимир Валерьевич, 1980 года рождения

Диссертацию на соискание учёной степени кандидата биологических наук «Структурные предпосылки амилоидогенности модельных белков» защитил в 2007 году в диссертационном совете, созданным на базе НИИ экспериментальной медицины РАМН,

работает старшим научным сотрудником лаборатории биофизики макромолекул отделения молекулярной и радиационной биофизики федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Диссертация выполнена в отделения молекулярной и радиационной биофизики федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова



Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Научный консультант – Шавловский Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», отдел молекулярной генетики, лаборатория молекулярной генетики человека, заведующий.

Официальные оппоненты:

Колб Вячеслав Адамович, доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт белка Российской академии наук, директор, лаборатория механизмов биосинтеза белка, заведующий;

Шпаков Александр Олегович, доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, заместитель директора, лаборатория молекулярной эндокринологии и нейробиологии, заведующий;

Маргулис Борис Александрович, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, лаборатория защитных механизмов клетки, главный научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России), г. Москва, в своём положительном отзыве, подписанном Лазаревым Василием Николаевичем, доктором биологических наук, доцентом, заведующим лабораторией генной инженерии, утвержденном исполняющим обязанности директора ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России Ильиной Еленой Николаевной, доктором биологических наук, профессором, член-корр. РАН, указала, что в работе сформулированы положения, которые можно квалифицировать как научное достижение, а именно предложена концепция дизайна олигопептидов, направленных на модуляцию конформации целевых белков, которая может быть применена при разработке



новых лекарственных препаратов, а также решены задачи, имеющие научное и практическое значение для развития биологических наук, в том числе создана методическая база для исследования конформационно-активных пептидов *in vitro*; таким образом, представленная диссертация является научно-квалификационной работой, отвечающей требованиям п.9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в действующей редакции), а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 (биохимия).

Соискатель имеет 67 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 13 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 13 работ, получено 5 патентов РФ. Недостоверные сведения об опубликованных соискателем учёной степени работах в диссертации отсутствуют. Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Zabrodskaya, Ya. A., Shvetsov, A. V., Tsvetkov, V. B., Egorov, V. V. A double-edged sword: supramolecular complexes of triazavirine display multicenter binding effects which influence aggregate formation // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. – 2019. – V. 37. – №12. – P. 3041-3047. doi: 10.1080/07391102.2018.1507837. Вид работы: статья в журнале. Объём публикации: 7 страниц. Вклад соискателя: предложена последовательность модельного пептида, проведено планирование экспериментов по активности мелиттина, предложен механизм влияния супрамолекулярных комплексов триазавирина на четвертичную структуру полипептидов, организация работы, подготовка публикации.

2. Egorov, V. V., Shaldzhyan, A. A., Sirotkin, A. K., Gorshkov, A. N., Mirgorodskaya, O. A., Vasin, A. V., Lebedev, D. V., Grudinina, N. A., Shavlovsky, M. M. A conservative mutant of a proteolytic fragment produced during fibril formation enhances fibrillogenesis // *Prion*. – 2014. – V. 8. – № 5. P. 369-373. Вид работы: статья в журнале. Объём публикации: 5 страниц. Проведены эксперименты по анализу фибриллогенеза модельного пептида и анализу его протеолитических фрагментов, предложена последовательность пептида-индуктора конформационного перехода, эксперименты по изучению индуцированного фибриллогенеза, организация работы, подготовка



публикации.

3. Matusевич, O. V., Egorov, V. V., Gluzdikov, I. A., Titov, M. I., Zarubaev, V. V., Shtro, A. A., Slita, A. V., Dukov, M. I., Shurygina, A.P. S., Smirnova, T. D., Vasin, A. V., Kudryavtsev, I. V. , Kiselev, O. I. Synthesis and antiviral activity of PB1 component of the influenza A RNA polymerase peptide fragments // *Antiviral Research*. – 2014. – V. 113. – P. 4-10. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 7 страниц. Вклад соискателя: предложена последовательность противовирусного пептида, проведено планирование эксперимента по проникновению пептида в клетки, организация работы, подготовка публикации.

4. Zabrodskaya, Ya. A., Lebedev, D. V., Egorova, M. A., Shaldzhyan, A. A., Shvetsov, A. V., Kuklin, A. I., Vinogradova, D. S., Klopov, N. V., Matusевич, O. V., Cheremnykh, T. A., Dattani, R., Egorov, V. V. The amyloidogenicity of the influenza virus PB1-derived peptide sheds light on its antiviral activity // *Biophysical Chemistry*. – 2018. – V. 234. – P. 16-23. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 8 страниц. Вклад соискателя: запланированы и проведены эксперименты по флуориметрии и оптической спектроскопии комплексов пептидов с красителями, эксперименты по времяразрешенному малоугловому рентгеновскому рассеянию на пептидной модели N-концевого домена белка PB1, по результатам предложен механизм противовирусного действия пептида, организация работы, подготовка публикации.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1) Доктора физико-математических наук, доцента Власовой Ольги Леонардовны, директора высшей школы биомедицинских систем и технологий института биомедицинских систем и биотехнологий Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого. Отзыв положительный, замечаний не имеет. В отзыве отмечается важность предложенной и реализованной в работе концепции создания биологически активных пептидов, способных оказывать специфическое воздействие на активность целевых белков.

2) Доктора биологических наук, профессора Лебедева Виталия Николаевича, ведущего научного сотрудника ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. Отмечается формальное соответствие содержания автореферата



диссертации п.25 Положения о присуждении учёных степеней, при этом в отзыве высказывается ряд замечаний, оказывающих влияние на оценку представленной работы. Содержание автореферата не позволяет в полной мере оценить соответствие содержания диссертации п.9 Положения о присуждении учёных степеней, однако при этом отмечается разработанная и реализованная автором концепция дизайна олигопептидов, способных специфически взаимодействовать с белками-мишенями. Также указан ряд недостатков, связанных с названием работы, формулировками некоторых положений, выводов и практической значимости работы, представлением данных по части количества приведенных таблиц, высказываются сомнения в обоснованности одного из выводов на основании ознакомления с авторефератом, а также выражено недоумение числу ученых (11), принимавших участие в обсуждении результатов работы.

3) Доктора физико-математических наук, старшего научного сотрудника Тимковского Андрея Леонидовича, заведующего лабораторией биополимеров НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ. Отзыв положительный, замечаний не имеет. В отзыве отмечается актуальность темы работы, высокая квалификация автора, убедительное доказательство положений, обоснованность выводов.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высокой квалификацией выбранных кандидатур и учреждения, имеющих публикации в сфере исследований, которым посвящена данная работа, а именно в области изучения белок-белковых взаимодействий, фолдинга и агрегации белков, разработки пептидных модуляторов структуры и функций белков, а также изучения патогенеза социально значимых заболеваний, разработки и внедрения в медицинскую практику новых препаратов и технологий.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана концепция создания биологически активных пептидов, механизм действия которых основывается на их гомологии с фрагментами первичной структуры зеркально-симметричных мотивов белков-мишеней;



предложен принцип рационального дизайна биологически активных пептидов, основанный на способности некоторых пептидов, совпадающих по первичной структуре с фрагментом белка-мишени, к специфическому взаимодействию с ним;

доказано, что конформационно-лабильные участки белков, имеющие специфические особенности первичной структуры (зеркально-симметричные мотивы), могут выступать в качестве мишеней для воздействия пептидов и низкомолекулярных соединений, способных влиять на конформацию и, следовательно, модулировать активности таких белков;

установлена роль образования супрамолекулярных комплексов пептидных и низкомолекулярных соединений в увеличении их способности индуцировать конформационные переходы в полипептидах;

создан пептид, обладающий противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана возможность индукции конформационных переходов в белках с использованием пептидов со специфической первичной структурой, созданных в рамках разработанной автором концепции;

раскрыты механизмы воздействия протеолитических фрагментов некоторых белков на структуру и функцию полноразмерных белков, что демонстрирует возможность существования новых путей передачи сигналов внутри клетки и в организме. Полученные в работе результаты об особенностях функционирования и структуры пептидов-индукторов конформационных переходов вносят вклад в расширение представлений о роли пептидов в регуляции структуры и активности белков, в том числе, в патогенезе ряда конформационных заболеваний, таких как прионные болезни или амилоидозы;

применительно к проблематике диссертации эффективно использован широкий спектр биохимических и биофизических методов исследования, в том числе, атомно-силовая, конфокальная микроскопия, флуориметрия и оптическая спектроскопия; малоугловое рассеяние аналитическая хроматография.



Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

предложен новый подход к поиску потенциальных фармакологических субстанций, используемых для разработки новых лекарственных препаратов, в том числе, противовирусных средств, что особенно актуально в свете возникновения устойчивости вирусов к существующим препаратам;

показана возможность использования пептидных моделей при дизайне соединений, способных вызывать изменения конформации белков;

на основе результатов работы получен патент РФ (RU 2695336 C1);

результаты экспериментов, полученные в работе, послужили основанием для выполнения двух государственных контрактов ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России в 2008-2009 и 2017-2018 годах, в том числе, по проведению доклинических исследований описанного в работе пептидного противовирусного препарата; используются при подготовке лекций по биохимии и биофизике в биологических и технических вузах.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты экспериментальных работ получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных биофизических и биохимических методов и адекватной статистической обработки полученных данных;

концепция создания биологически активных пептидов базируется на обобщении полученных экспериментальных данных;

Представленные результаты находятся в соответствии с данными, полученными другими ведущими специалистами в области изучения конформационных переходов в белках и амилоидогенеза.

**Личный вклад** соискателя состоит в:

анализе литературы по теме диссертации, планировании экспериментов, исследовании первичной структуры белков, проведении экспериментов по атомно-силовой, конфокальной и оптической микроскопии, флуориметрии и оптической спектроскопии; подготовке образцов и планировании экспериментов по электронной микроскопии, малоугловому рассеянию нейтронов, микромасштабному термофорезу, круговому дихроизму, аналитической хроматографии, масс-спектрометрии; постановке задач и



анализе результатов молекулярно-динамического моделирования, обобщении результатов, разработке концепции создания конформационно-активных пептидов, подготовке публикаций и докладов на конференциях.

На заседании 15.10.2020 диссертационный совет принял решение присудить Егорову В.В. ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 10 докторов наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия» (5 докторов биологических наук и 5 докторов медицинских наук), участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

«за» – 23, «против» – 2, «недействительных бюллетеней» – 0.

Председатель диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор



*V. Vasiliev*

Васильев В.Б.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор биологических наук

*L.K. Khnychenko*

Хныченко Л.К.

15.10.2020