

## Протокол № 66

заседания диссертационного совета 24.1.158.02

от 12.10.2021

**Председатель диссертационного совета** - доктор медицинских наук, профессор Васильев Вадим Борисович

**Ученый секретарь** – доктор биологических наук Хныченко Людмила Константиновна

**Слушали:** Заключение экспертной комиссии о диссертационной работе Орлова Юрия Александровича, выполненной на тему «Транспортеры CTR1 и DMT1: альтернативные пути импорта меди в клетку и их биологические роли» на соискание ученой степени кандидата наук.

**По отрасли наук:** биологические науки

**По специальности:** 1.5.4 – биохимия

**Председатель экспертной комиссии** – доктор медицинских наук, профессор Денисенко Александр Дорофеевич

**Члены экспертной комиссии:** доктор биологических наук Соколов Алексей Викторович; доктор медицинских наук, профессор Шавловский Михаил Михайлович.

Диссертационная работа Орлова Юрия Александровича посвящена **актуальной проблеме**, рассматривающей роль дисгомеостаза меди в развитии нейродегенеративных, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических расстройств. В работе исследуются альтернативные механизмы поступления меди в клетки и ее распределение в ней при нокауте генов, кодирующих транспортеры меди.

В рамках диссертационной работы автором были получены данные, демонстрирующие, что нокаут гена CTR1, кодирующего специфический импортер меди в состоянии окисления Cu(I), вызывает дефицит секреторных и внутриклеточных энзимов, истощение меди в цитозоле и в секреторном пути клетки. Снижается транспорт ионов Ag(I) и поступление в клетку цисплатина, эффективного противоопухолевого препарата на основе платины. Потеря гена DMT1, кодирующего транспортер Cu(II), не приводит к дефициту меди для синтеза цитозольных купроэнзимов, не снижает транспорт ионов Ag(I) и цисплатина в клетки. Клонированный полноразмерный N-концевой внеклеточный домен CTR1 человека (N-dCTR1) характеризуется высокой склонностью к агрегации, остается в клетке в составе телец включения и спасает клетки *E. coli* от токсического действия ионов меди и серебра. Рекомбинантный N-dCTR1, не содержащей кластер гидрофобных аминокислот, прилежащий к плазматической мембране, получен в электрофоретически чистом виде и использован для изучения кинетики связывания с Cu(II) и Ag(I). Результаты показали, что оба иона связываются специфически и обратимо с рекомбинантным полипептидом.

Представленные в диссертации результаты отличаются **научной новизной**, состоящей в том, что они выполнены в рамках оригинальной рабочей гипотезы о существовании внутриклеточных альтернативных путей для ионов меди Cu(I)/Cu(II),

поступающих в клетку через CTR1, или DMT1. Проверка предположения проведена на экспериментальных объектах, полученных в ходе выполнения работы: (1) клетки линии A549 с нокаутом генов CTR1, DMT1 или обоих генов и (2) клонированных фрагментах N-dCTR1.

**Практическая значимость работы** определяется возможностью использования полученных результатов для коррекции нарушения дисгомеостаза меди. Так, клонированный NdCTR1 может рассматриваться как перспективный хелатор меди, не проявляющий токсических свойств хелаторов меди неорганического происхождения.

**Степень достоверности и обоснованности** положений, выносимых на защиту, представленных в диссертации, обеспечивается применением современных методов исследования, их хорошей воспроизводимостью и согласованностью. Адекватным применением положительных и отрицательных контролей.

Результаты диссертационного исследования прошли необходимое рецензирование и апробацию. Материалы работы были доложены автором на международных и российских конференциях, опубликованы в трех рецензируемых зарубежных журналах, индексируемых в библиографических базах данных Scopus и WoS и учитываемых ВАК РФ.

В диссертации отсутствуют заимствования материалов без ссылок на автора или источник заимствования, а также результатов работ, выполненных Ю.А. Орловым в соавторстве, без ссылок на соавторов.

Выводы корректны и соответствуют поставленным задачам и представленным результатам.

Тема диссертации и её содержание соответствуют специальности 1.5.4 – «Биохимия», в частности областям исследования: проблемы строения, свойств и функционирования отдельных молекул и надмолекулярных комплексов в биологических объектах, изучение молекулярной организации структурных компонентов, выяснение путей метаболизма и их взаимосвязей, исследование структуры и функциональной активности комплексов неорганических ионов с органическими молекулами, их участие в процессах жизнедеятельности.

Диссертационная работа Юрия Александровича Орлова на соискание учёной степени кандидата биологических наук выполнена в Институте биомедицинских систем и биотехнологий Санкт-Петербургского государственного политехнического университета Петра Великого. Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор биохимии Пучкова Людмила Валентиновна (специальность «Биохимия»)

#### **Постановили:**

1. **Утвердить** заключение комиссии о соответствии диссертации Орлова Юрия Александровича на тему «**Транспортеры CTR1 и DMT1: альтернативные пути импорта меди в клетку и их биологические роли**», рекомендуется к защите на соискание учёной

степени кандидата наук профилю диссертационного совета 24.1.158.02 и паспорту специальности 1.5.4 – «Биохимия».

**2. Принять** диссертационную работу Орлова Ю.А. на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия к открытой защите.

**3. Назначить** по рассматриваемой диссертации *ведущую организацию* – Национальный *медицинский* исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Институт экспериментальной медицины которого включает группы, разрабатывающие проблемы внутриклеточного перемещения меди, токсичности наночастиц серебра, регуляции экспрессии генов, очистке полипептидов и использование в клинической практике.

**4. Назначить официальных оппонентов:**

**Шпакова Александра Олеговича**, доктора биологических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, заведующего Лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрохимии. Шпаков А.О. является признанным специалистом в области изучения фундаментальных метаболических процессов и взаимодействия биополимеров с различными лигандами;

**Шевцова Максима Алексеевича**, доктора биологических наук по специальности «Клеточная биология, цитология, гистология», руководителя группы биомедицинских технологий Лаборатории защитных механизмов клетки в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт цитологии Российской академии наук. М.А. Шевцов является известным специалистом в области межмолекулярных взаимодействия, связывания неорганических молекул с белками, изучения фенотипа клеток с нокаутированными генами, роли белков теплового шока в канцерогенезе, возможности использования наночастиц серебра в медицине.

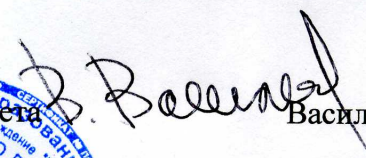
**5. Предполагаемая дата защиты** – 23-декабря 2021 г.

**6. Утвердить** список организаций и лиц рассылки авторефератов.

**7. Разрешить** опубликовать автореферат на правах рукописи.


Председатель

диссертационного совета

  
Васильев Вадим Борисович

Ученый секретарь

диссертационного совета

  
Хныченко Людмила Константиновна

