

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.019.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН) по диссертации на соискание ученой степени

кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение Диссертационного совета от 25 июня 2014 г. № 8

О присуждении Сачковой Марии Юрьевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук

Диссертация «Двудоменные токсины ядов пауков» по специальности 02.00.10 – биорганическая химия принята к защите 23 апреля 2014 г. (протокол № 4) Диссертационным советом Д 002.019.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН) (117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10; Приказ Минобрнауки России № 75/нк от 15.02.2013 г.)

Соискатель Сачкова Мария Юрьевна 1987 года рождения в 2009 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». В настоящее время работает младшим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук. Диссертация выполнена в лаборатории нейрорецепторов и нейрорегуляторов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук. Научный руководитель – кандидат химических наук Василевский Александр Александрович, старший научный сотрудник лаборатории нейрорецепторов и нейрорегуляторов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биорганической химии

им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

1. Сергиев Пётр Владимирович, доктор химических наук, МГУ имени М.В.Ломоносова, химический факультет, кафедра химии природных соединений, профессор,
2. Артамонова Ирена Игоревна, кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, отдел вычислительной биологии, старший научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН), г. Санкт-Петербург, в своем положительном заключении, подписанном доктором биологических наук Тихоновым Денисом Борисовичем, заведующим лабораторией синаптических процессов ИЭФБ РАН, указала, что диссертационная работа Сачковой Марии Юрьевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), а сам диссертант заслуживает присвоения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 11 работ, из них 3 работы объемом 4 печатных листа опубликованы в зарубежных научных изданиях, входящих в базу Web of Science. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации, в которые автор внес основной либо существенный вклад:

1. Vassilevski A.A., Sachkova M.Y., Ignatova A.A., Kozlov S.A., Feofanov A.V., Grishin E.V. Spider toxins comprising disulfide-rich and linear amphipathic domains: a new class of molecules identified in the lynx spider *Oxyopes takobius*. *FEBS J.* 2013, 280, 6247–6261.

2. Sachkova M.Y., Slavokhotova A.A., Grishin E.V., Vassilevski A.A. Genes and evolution of two-domain toxins from lynx spider venom. *FEBS Lett.* 2014, 588, 740–745.
3. Sachkova, M.Y., Slavokhotova, A.A., Grishin, E.V., Vassilevski A.A. Structure of the yellow sac spider *Cheiracanthium punctorium* genes provides clues to evolution of insecticidal two-domain knottin toxins. *Insect Mol. Biol.* 2014, doi: 10.1111/imb.12097.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Официального оппонента д.х.н. П.В. Сергиева, отзыв положительный. Среди замечаний отмечено, что в работе не была изучена активность полипептидов по отношению к ионным каналам; для корректного сравнения МИК полноразмерного токсина С1Т1а и его фрагментов было бы лучше сравнивать результаты измерений, полученные в одном эксперименте; имея яд паука *O. takobius* и зная массы токсинов, можно было бы определить содержание токсинов в яде.
2. Официального оппонента к.б.н. И.И. Артамоновой, отзыв положительный. Имеются следующие замечания: в диссертации недостаточно подробно описаны вычислительные методы исследования; подписи к таблицам 7 и 12 некорректны; поправка на множественные тестирования не была учтена в тестах на отрицательный отбор; в тестах отношения правдоподобия не описаны использованные модели эволюции отдельных позиций в последовательностях; при анализе вторичной структуры линейных пептидов интересно было бы сравнить экспериментальные результаты с полученными расчетными методами; не обсуждается, что последовательности кДНК СрТх-подобных токсинов могут являться индивидуальными вариантами одного и того же гена; а также несколько замечаний редакционного характера.
3. Ведущей организации ИЭФБ РАН, подписанный д.б.н. Д.Б. Тихоновым, отзыв положительный. В качестве замечания отмечено, что раздел «Материалы и методы» написан недостаточно подробно.

4. Отзыв на автореферат к.б.н. Г.А. Базыкина (ведущий научный сотрудник лаборатории эволюционной геномики факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова), отзыв положительный. Имеется замечание к таблице 2 о том, что для некоторых фрагментов разница между количеством синонимичных и несинонимичных замен слишком велика, поэтому по заменам в синонимичных сайтах наблюдается насыщение и точная оценка силы отрицательного отбора затруднена.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они проводят активные исследования и являются ведущими специалистами в областях науки, соответствующих теме диссертации, что подтверждается наличием у них большого количества публикаций в ведущих российских и международных изданиях. Так, в ИЭФБ РАН под руководством д.б.н. Д.Б. Тихонова ведутся работы по изучению взаимодействия ионных каналов с различными лигандами, в том числе токсинами пауков. Научные интересы д.б.н. П.В. Сергиева связаны с изучением процесса биосинтеза белка. К.б.н. И.И. Артамонова является специалистом в области биоинформатики и, в частности, занимается эволюцией генных семейств. Их высокая квалификация позволяет объективно определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

У пауков *Oxyopes* впервые обнаружен новый класс двудоменных токсинов, состоящих из линейного и ноттинового доменов – спайдеринов; они обладают мощной цитолитической, антимикробной и инсектицидной активностью. В яде паука *Cheiracanthium punctorium* было обнаружено широкое разнообразие модульных токсинов, построенных из двух ноттиновых доменов (CpTx-подобные токсины); они обладают высокой инсектицидной активностью. Были проведены структурно-функциональные исследования цитоинсектотоксина 1a из яда паука *Lachesana tarabaevi*. Показано, что действие каждого из линейных модулей этого токсина в отдельности значительно слабее, чем у полноразмерного полипептида. Впервые исследована структура генов двудоменных токсинов. Установлено, что у

пауков *O. lineatus* и *S. punctorium* они не содержат интронов. Предложены оригинальные научные гипотезы о механизмах молекулярной эволюции двудоменных токсинов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Значительно расширено представление о двудоменных токсинах пауков: обнаружено новое семейство спайдеринов. Показано, что двудоменные токсины встречаются среди относительно далеких таксономических групп членистоногих. Обнаружено, что комбинирование двух доменов в составе одного полипептида может приводить к принципиально новым свойствам.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс базовых методов биоорганической химии, молекулярной биологии и биоинформатики.

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

Исследуемые в работе спайдерины и цитоинсектотоксины являются потенциальными антибиотиками. Все рассматриваемые токсины являются инсектицидными веществами, поэтому возможно их применение в сельском хозяйстве для борьбы с вредителями. Разработана система получения рекомбинантных спайдеринов, что позволяет начать разработку биотехнологических методов их производства. Изучение механизмов активности двудоменных токсинов позволит использовать принцип комбинирования функциональных модулей для конструирования новых биологически активных молекул.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Для экспериментальной части диссертации показана воспроизводимость результатов исследования. Теоретические предположения согласуются с опубликованными экспериментальными данными по смежным тематикам. Идея поиска и изучения новых двудоменных токсинов базируется как на анализе опыта лаборатории, так и опыта мирового научного сообщества. В работе проведено сравнение авторских данных и опубликованных данных, полученных по

рассматриваемой тематике ранее. Для изучения разных аспектов природы двудомных токсинов использованы современные методики биоорганической химии, молекулярной биологии и биоинформатики.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в получении экспериментальных данных, проведении расчетов, анализе полученных результатов. Автор лично участвовала в апробации результатов исследования, представляя их на российских и международных конференциях. Подготовка публикаций по выполненной работе проводилась лично соискателем или при непосредственном участии.

На заседании 25 июня 2014 г. Диссертационный совет принял решение присудить М.Ю. Сачковой ученую степень кандидата химических наук.


При проведении тайного голосования Диссертационный совет в количестве 22_ человек, из них 7 докторов наук по профилю диссертации 02.00.10 – биоорганическая химия, участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав Совета, проголосовали: за 22, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель Диссертационного
совета, академик РАН



Иванов Вадим Тихонович

Ученый секретарь Диссертационного
совета, д.ф.-м.н.



Олейников Владимир Александрович