

СТЕНОГРАММА

Заседания Диссертационного совета 24.1.037.01

На базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института биоорганической химии

им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова

Российской академии наук

от 06 апреля 2022 года

Защита диссертации

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Алферовой Веры Александровны

По теме: «Структура и антибиотическая активность циклических липопептидов и поликетидов, продуцируемых стрептомицетами»

Специальность: 1.4.9 – Биоорганическая химия

Москва 2022

СТЕНОГРАММА

Заседания Диссертационного совета 24.1.037.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. Академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук от 06 апреля 2022 года.

Председатель

диссертационного совета

д.х.н., академик РАН Иванов Вадим Тихонович

Учёный секретарь

диссертационного совета

д.ф.-м.н., Олейников Владимир Александрович

Из 30 членов диссертационного совета присутствует 25 человек, из них докторов наук по профилю диссертации – 8.

1.	Академик РАН, д.х.н.	Иванов Вадим Тихонович	(1.4.9)
2.	Д.физ.-мат.н.	Ефремов Роман Гербертович	(1.4.9)
3.	Член-корр. РАН, д.х.н.	Липкин Валерий Михайлович	(1.5.6)
4.	Д.физ.-мат.н.	Олейников Владимир Александрович	(1.5.6)
5.	Д.б.н.	Ажикина Татьяна Леодоровна	(1.5.3)
6.	Д.х.н.	Безуглов Владимир Виленович	(1.5.6)
7.	Д.х.н.	Белогуров Алексей Анатольевич	(1.5.3)
8.	Д.х.н.	Бовин Николай Владимирович	(1.5.6)
9.	Академик РАН, д.х.н.	Габибов Александр Габибович	(1.5.6)
10.	Академик РАН, д.б.н.	Деев Сергей Михайлович	(1.5.3)
11.	Д.х.н.	Дзантиев Борис Борисович	(1.4.9)
12.	Д.б.н.	Долгих Дмитрий Александрович	(1.5.3)
13.	Академик РАН, д.х.н.	Донцова Ольга Анатольевна	(1.5.3)
14.	Член-корр. РАН, д.б.н.	Завриев Сергей Кириакович	(1.5.6)
15.	Д.х.н.	Зубов Виталий Павлович	(1.5.6)
16.	Д.б.н.	Лебедев Юрий Борисович	(1.5.3)
17.	Академик РАН, д.б.н.	Лукьянов Сергей Анатольевич	(1.5.3)
18.	Академик РАН, д.х.н.	Мирошников Анатолий Иванович	(1.5.6)
19.	Д.х.н.	Овчинникова Татьяна Владимировна	(1.4.9)
20.	Д.б.н.	Сапожников Александр Михайлович	(1.5.3)
21.	Д.х.н.	Смирнов Иван Витальевич	(1.4.9)
22.	Член-корр. РАН, д.б.н.	Тоневицкий Александр Григорьевич	(1.5.6)
23.	Член-корр. РАН, д.х.н.	Цетлин Виктор Ионович	(1.4.9)
24.	Д.х.н.	Шахпаронов Михаил Иванович	(1.4.9)
25.	Д.х.н.	Ямпольский Илья Викторович	(1.4.9)

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Дорогие коллеги, доброе утро. Спасибо всем, кто собрался в уже непривычное для нас время, 10 часов утра. Мне докладывают, что у нас есть кворум, то есть у нас есть достаточное количество членов совета уже в зале, все готово к работе. Вашему вниманию предлагается более или менее привычная повестка дня – две кандидатские защиты в один день. Должны справиться, обычно справляемся. Нет возражений против такого варианта? Не вижу. Действуем. Переходим к исполнению повестки дня. Речь идет о защите Веры Александровны Алферовой, кандидатской диссертации, и материалы личного дела нам доложит Владимир Александрович.

Олейников Владимир Александрович (ученый секретарь):

Да, итак. Вера Александровна Алферова, гражданка Российской Федерации, окончила с отличием Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Университет им. М.В. Ломоносова», МГУ, 2012 год. В 2015 году, по настоящее время, младший научный сотрудник лаборатории химического изучения биологически активных соединений микробного происхождения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Гаузе». Кандидатский экзамен по специальности «Биоорганическая химия» - отлично. Работа выполнена в лаборатории химического изучения биологически активных соединений микробного происхождения указанного Института имени Гаузе. Научный руководитель диссертационной работы – доктор химических наук Владимир Аркадьевич Коршун, он является руководителем лаборатории Молекулярного дизайна и синтеза в ИБХ и руководителем лаборатории химического изучения биологически активных соединений микробного происхождения в Научно-исследовательском институте имени Гаузе. По теме диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых научных изданиях и 3 патента Российской Федерации. Объявление о защите и автореферат диссертации размещены на сайте ВАК вовремя, а именно 31 января 2022 года, и все необходимые документы в деле имеются.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Вопросы? Уточнения? Обычно не бывает. Сегодня не исключение. Тогда слово диссертанту. Вера Александровна, 20 минут на доклад.

Алферова Вера Александровна (соискатель):

(Излагает основные положения диссертационной работы)

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Благодарю за доклад. Переходим к обсуждению, есть ли вопросы у присутствующих? Давайте я начну, не вижу поднятых рук. У Вас в Ваших соединениях, структуры которых Вы устанавливали, довольно большое число хиральных центров. Наверняка возникали вопросы по абсолютной конфигурации каждого из хиральных центров. Меня интересует, как эти проблемы решали? Вы упомянули один раз ядерный магнитный резонанс, один раз

хиральную модификацию, кажется. Чуть-чуть поподробнее, как с помощью этих методов Вы решали проблему конфигурации ассиметрических хиральных центров.

Алферова Вера Александровна (соискатель):

Большое спасибо за Ваш вопрос, конечно в вопросах природных соединений вопрос абсолютной конфигурации стоит очень остро. В случае пептидных антибиотиков мы использовали гидролиз с хиральной дериватизацией. Здесь применяется реагент Мёрфи, его структура приведена на слайде. Мы получаем исчерпывающих гидролизат пептида и получаем производные, которые различаются хроматографически по временам удерживания. Для пептидных антибиотиков это эффективный метод. Что касается исследованных поликетидов, то здесь мы опирались, во-первых, на сопоставление данных с известными аналогами, для которых абсолютная конфигурация установлена, на данные биосинтеза, которые позволяют в некоторых случаях предсказать стереоконфигурацию, а относительную конфигурацию мы устанавливали с помощью ЯМР.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Спасибо. Есть еще вопросы?

Бовин Николай Владимирович (член совета):

Вера Александровна, Вы безусловно глубоко погружены в литературу по антибиотикам и по резистентности к антибиотикам. Сложилось ли у Вас ощущение, что есть механизмы действия, для которых резистентность развивается существенно медленнее, чем для других механизмов действия? То есть, есть ли более привлекательные пути поиска новых антибиотиков или резистентность определяется не механизмом действия, а скорее тем давлением, которое химики оказывают?

Алферова Вера Александровна (соискатель):

Ну, мне кажется, что все-таки можно выделять привилегированные мишени, в некоторых случаях для бактерии проще выработать резистентность, например, когда мишенью является белковая молекула. Если взять пример антибиотика тейксобактина, для которого при его выделении заявляли, что к нему вообще не формируется резистентность, то по-видимому секрет этого антибиотика в том, что у него сразу несколько мишеней и он одновременно ингибирует сразу несколько клеточных процессов. Возможно именно в таких случаях выработка резистентности является более сложной задачей. Кроме того, мембрана (в этой работе выделено довольно много мембраноактивных соединений) в чем-то является привлекательной, так как защититься от действия таких антибиотиков сложнее, чем от тех, которые имеют какую-то конкретную молекулярную мишень. Но в целом мне кажется, что разработать такую молекулу, к которой будет принципиально невозможно выработать резистентность, задача нерешаемая, рано или поздно резистентность каким-то образом разовьется. Но все-таки одни механизмы более привлекательны с этой точки зрения, чем другие.

Бовин Николай Владимирович (член совета):

Спасибо.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Есть ли еще вопросы?

Ефремов Роман Гербертович (член совета):

Скажите пожалуйста, если я правильно понял, Вы сказали, что гауземицин образует комплекс с фосфатидилглицерином и с липидом II. Фосфатидилглицерин Вы потом отметили в качестве возможной мишени, по экспериментальным данным. Но насчет липида II Вы ничего не сказали, остается липид II в списке потенциальных мишеней действия? Это первая часть вопроса. А вторая: все-таки со структурной точки зрения механизм взаимодействия с мембраной и смещения в мембране, глядя на структуру антибиотика, что Вы можете сказать? Для липида II, например, есть данные по его взаимодействию с низином, с рядом других антибиотиков, некие фармакофоры известны. В структуре изучаемых Вами антибиотиков есть ли подобные фармакофоры? Или какие-то идеи, как все-таки может происходить захват мишени? Спасибо.

Алферова Вера Александровна (соискатель):

Спасибо за Ваш вопрос. Установление механизма действия гауземицина это не решенная в рамках данной работы и все еще актуальная для нас задача. Что касается фосфатидилглицерина, образование комплексов с ним наблюдалось для даптомицина и мы можем с уверенностью утверждать, что у нас механизм от даптомицинового отличается. Что касается липида II, те липопептиды, которые связываются с липидом II и чей механизм действия заключается в ингибировании биосинтеза клеточной стенки, их действие приводит к накоплению прекурсора биосинтеза клеточной стенки, мы показали, что у нас такого накопления не происходит. Однако даптомицин, который мембраноактивный, действует в комплексе с липидом II и его действие не приводит к накоплению этого предшественника. Поэтому мы по-прежнему не исключаем, что липид II может в какой-то степени может участвовать в реализации механизма действия гауземицина, но не является непосредственно его мишенью. Что касается структурных предположений, гауземицин содержит несколько гидрофобных и гидрофильных групп и можно выделить гидрофобную и гидрофильную часть молекулы. Мы предполагаем, что при взаимодействии с мембраной гидрофобная часть молекулы гауземицина погружена в мембрану, в то время как гидрофильная экспонирована наружу. Но поскольку оригинальность структуры гауземицина очень велика, сделать какие-то предположения по аналогии тут не удастся, поскольку он очень сильно отличается структурно от известных аналогов.

Ефремов Роман Гербертович (член совета):

Если позволите, я с места.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Желательно в микрофон, потому что иначе плохо слышно.

Ефремов Роман Гербертович (член совета):

Как раз вопрос и касался того, что несмотря на уникальность структуры, то есть тех групп, их взаимного расположения пространственного, которое наблюдается в известных уже антибиотиках, как раз в этом случае и нужна, на мой взгляд, модель фармакофора, чтобы попытаться найти какие-то общие основные черты с точки зрения физико-химических свойств в молекуле антибиотика. Какой-то скрининг подобный Вы не пробовали делать. Понятно, что структура очень отличается, но в ней могут быть ключевые сайты, которые есть в других антибиотиках. Или совсем другой механизм? В этом вопрос.

Алферова Вера Александровна (соискатель):

На текущем этапе нам не удалось выявить таких закономерностей, которые позволили бы связать гауземицин структурно и по механизму действия с какими-либо известными фармакофорными последовательностями или группами, поэтому мы планируем дальше глубоко изучать роль конкретных групп и и структуры этого соединения в его биологической активности.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Понятно. Есть еще вопросы? Кажется есть, давайте, действуйте.

Ямпольский Илья Викторович (член совета):

Спасибо большое за доклад. Мой вопрос к ирумамицину относится и к гауземицину. Может я чего-то недорасслышал, Вы очень интересно рассказали про кластер биосинтеза в части собственно поликетидсинтазы, а вот остальные ферменты, которые домодифицируют эту молекулу после того, как она собрана на ПКС, которые отвечают за циклизацию и дальнейшие превращения, что о них известно на сегодня?

Алферова Вера Александровна (соискатель):

Мы конечно анализировали все сопутствующие ферменты. В случае гауземицина некоторые из них приведены на схеме: гликозилтрансфераза, ферменты, участвующие в биосинтезе сахара и ферменты, которые участвуют в биосинтезе некоторых входящих в состав молекулы непротеиногенных аминокислот.

Ямпольский Илья Викторович (член совета):

Прямо все-все вы там нашли, да?

Алферова Вера Александровна (соискатель):

Не совсем все, например с диаминобутановой есть проблема, что в кластере не закодированы ферменты, синтезирующие диаминобутановую кислоту, они были обнаружены в геноме в другом месте, далеко.

Ямпольский Илья Викторович (член совета):

Вот, я поэтому и спрашиваю. То есть, то, что здесь на этой картинке, это все в одном кластере, правильно?

Алферова Вера Александровна (соискатель):

Да, это все в одном кластере.

Ямпольский Илья Викторович (член совета):

А вне кластера?

Алферова Вера Александровна (соискатель):

То, что находится вне кластера, мы не включали в эту схему, потому что и это предполагаемый путь биосинтеза, мы не подтверждали границы кластера.

Ямпольский Илья Викторович (член совета):

А сколько там осталось вне кластера?

Алферова Вера Александровна (соискатель):

Мы из ферментов вне кластера нашли диаминобутановую кислоту, которой в кластере очевидно нет, а в антибиотике она очевидно есть. И поскольку гены биосинтеза диаминобутановой кислоты достаточно хорошо изучены, их удалось найти. Что касается других ферментов, которые могут быть закодированы в другой области, нам таких случаев выявить не удалось.

Ямпольский Илья Викторович (член совета):

Ну а из структуры же ясно, какие участки структуры все-таки алоцировали к ферментам, а какие нет?

Алферова Вера Александровна (соискатель):

Ну вот орнитин: биосинтез орнитина у нас в кластере не обнаружен, все остальные требуемые ферменты в кластере есть.

Ямпольский Илья Викторович (член совета):

Спасибо. То есть, диаминобутановая и орнитин, то есть две все-таки?

Алферова Вера Александровна (соискатель):

Да, две аминокислоты мы не нашли в кластере, по остальным мы конечно не можем определить, какая из монооксигеназ в каком процессе участвует, но необходимое количество ферментов для того, чтобы получить ожидаемый химический результат, мы наблюдаем.

Ямпольский Илья Викторович (член совета):

Ну а вот хлор-кинуренин?

Алферова Вера Александровна (соискатель):

Хлор-кинуренин да, есть, они вот здесь отражены – полная триада ферментов, биосинтезирующих хлоркинуренин. Они тоже описаны ранее, так как, как я упоминала, хлоркинуренин ранее встречался в природном пептиде таромицине и именно его биосинтез

был изучен очень подробно, есть отдельная статья, посвященная биосинтезу хлоркинуренина, поэтому нам достаточно надежно удалось выявить эти ферменты.

Ямпольский Илья Викторович (член совета):

Я понял, спасибо. А вот окислительных трансформаций я тут не вижу, да? То есть на самом деле все только присоединение и вот эти блоки, а оксидаз у вас там нету в пути биосинтеза? Спасибо большое, очень интересно.

Алферова Вера Александровна (соискатель):

Еще с ирумамицином есть интересные особенности, например образование эпоксида, я не стала на этом останавливаться.

Ямпольский Илья Викторович (член совета):

Если расскажете с картинки, было бы очень интересно.

Алферова Вера Александровна (соискатель):

У ирумамицина есть две самые главные загадки: как образуется его эпоксид и его полукеталь. Что касается эпоксида, есть ранние исследования биосинтеза этого соединения, в 1983 году выделяли предшественники биосинтетические. И было обнаружено, что первым в культуральной жидкости при биосинтезе ирумамицина образуется ирумаманолид II, предшественник с гидроксильной группой, затем накапливается ненасыщенное соединение и только затем получается ирумамицин. А например X14952B, его аналог, отличающийся на одну метиленовую группу в этой области, ни из какого штамма, в том числе и нашего, не выделялся в виде эпоксида, что говорит об избирательности этого процесса превращения, однако до сих пор непонятно, как он протекает, потому что соответствующих ферментов у нас в кластере нет. В принципе такой способ образования эпоксида необычен, хотя эпоксиды для поликетидов более чем характерны, практически всегда они образуются из предшественника с двойной связью, который получается с поликетидсинтазы, а мы имеем дело с соединением с гидроксильной группой. Что касается циклизации полукетала, здесь мы видим цис двойную связь в положении C5-C6, однако при стандартном действии дегидратазного домена связь должна находиться в смещенном положении. Мы предполагаем два возможных механизма. Первый вариант – это стандартное введение двойных связей, если дегидратазные домены работают, как предполагается, и связь получается в положении C4-C5, а затем происходит электроциклическое замыкание. А второй вариант – один из этих модулей (модули 10, 11,12) при том, что 12 модуль не элонгирующий, а соответственно один из них заикается, содержит не дегидратазный домен, а сдвигающий, который перемещает двойную связь из положения C4-C5 в C5-C6.

Ямпольский Илья Викторович (член совета):

Спасибо.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Да, я думаю обсуждать можно долго, но оставим это на встречи задающих вопросы и диссертанта. Есть ли еще вопросы? Их не видно. Спасибо, можете немножко отдохнуть

пока что. А дальше у нас по протоколу имеет право охарактеризовать диссертанта научный руководитель – Владимир Аркадьевич Коршун.

Коршун Владимир Аркадьевич (научный руководитель):

Уважаемые коллеги, девять лет назад Мария Николаевна Преображенская пригласила меня возглавить лабораторию в Институте антибиотиков. Я, в общем-то, знал и раньше о существовании этого института, но выяснил подробнее. Это небольшой институт в центре Москвы, в дореволюционном здании. Четверть века в советское время его возглавлял Георгий Францевич Гаузе и это были времена наибольшего успеха, где полный цикл от поиска продуцентов до полупромышленного регламента на субстанцию проводился. Но кончина Георгия Францевича совпала с началом перестройки и началась борьба за существование и связи между подразделениями и лабораториями были нарушены и когда я туда пришел картина в лаборатории была довольно плачевная. Каким-то чудом мне удалось на нищеские зарплаты завлечь молодых исследователей и Вера была наиболее ярким представителем этой молодежи, которая к нам пришла. Она пришла в 2015 году, имела солидный бэкграунд химического факультета и легко освоила новую для себя область всех методов выделения биологически активных веществ, анализа двумерных ЯМР-спектров и МС/МС спектров сложных молекул, а также разные другие методы, которые прозвучали в докладе: хиральная дериватизация, цитологическое профилирование, анализ биосинтеза. В результате это позволило нам ряд объектов довести до логического завершения, то есть до публикаций и это составило материал данной диссертации. Я могу сказать, что Вера обладает выдающимися способностями в части организации научных исследований и навыками коммуникации с сотрудниками других лабораторий, что в условиях института антибиотиков порой весьма непросто. Диссертация получилась по биоорганической химии, а в институте антибиотиков совета по биоорганической химии нет, поэтому мы решили представить ее сюда, тем более что Вера уже три года является сотрудником и ИБХ, а год назад в институте антибиотиков на наших площадях произошло обрушение потолка, что вывело из строя лабораторию, осталась только одна комнатка и у нас все исследования уже год практически проводятся в ИБХ. По антибиотикам, я имею в виду. Дополнительные характеристики Веры как исследователя: она очень хорошо пишет заявки на гранты, очень хорошо пишет статьи, она руководила тремя дипломными работами, они получились очень хорошими, все трое дипломников поступили в аспирантуру. Когда в лабораторию приходят студенты, я обычно прошу Веру провести с ними беседу и исчерпывающим образом она отвечает на все вопросы и проясняет всю ситуацию. Вера вовлечена в ряд других проектов, достаточно сказать, что в прошлом году у нее было 6 статей: одна большая статья по материалам диссертации, а остальные по смежным проектам. И из этих 6 статей она в 4 являлась либо первым автором, либо автором для переписки. Поэтому можно сказать, что это конечно сложившийся исследователь с очень большим потенциалом. У меня все, спасибо.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Спасибо, мысль понятна. Мы должны заслушать ряд отзывов перед тем, как двигаться дальше.

Олейников Владимир Александрович (ученый секретарь):

(Излагает положительное заключение организации, в которой выполнялась работа). Ну в-первых заключение организации. Как уже было сказано, работа была выполнена в научно-исследовательском Институте по изысканию новых антибиотиков имени Гаузе и соответственно заключение этого института у меня в руках. Заключение очень хорошее. Естественно сообщаются биографические данные, что она окончила МГУ по специальности «химия». Научный руководитель – Владимир Аркадьевич Коршун, актуальность работы: тема очень актуальна, посвящена изучению строения биологически активных соединений микробного происхождения и представляет собой комплексное исследование, включающее изучение состава биологически активных компонентов, выделение из штаммов-продуцентов из природных источников, полное установление структуры и изучение свойств. Научная новизна, опять же, подчеркивается, что установлены структуры, впервые показана, выявлены уникальные особенности, то есть то новое, что сделано в этой работе. Степень достоверности, опять же, подчеркивается. Научные результаты исследования, подтвержденные первичными данными, согласуются с поставленными целями и задачами работы. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, результаты достоверны, выводы логичны. Далее – личное участие. Основные результаты получены лично автором или при его непосредственном участии под руководством зав.лаборатории Владимира Аркадьевича Коршуна. И далее очень подробно перечисляется, кто участвовал в какой-либо части работы, доли участия. Работа соответствует специальности 1.4.9 – биоорганическая химия. По работе опубликовано, как уже было сказано, семь статей и три патента. Заключение принято на заседании Ученого совета Института имени Гаузе, перечислены лица, которые здесь присутствовали. Подписано ученым секретарем (по фамилии Кисиль) и утверждено директором НИИНА им. Г.Ф.Гаузе д.х.н. Щекотихиным А.Е. Это что касается заключения организации.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Замечаний не было?

Олейников Владимир Александрович (ученый секретарь):

Ну естественно, в заключении не бывает замечаний. А вот дальше идет отзыв ведущей организации, вот здесь будут замечания. *(Зачитывает положительный отзыв ведущей организации).* Ведущая организация - это Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии имени Елякова Дальневосточного отделения РАН. Отзыв полностью положительный и опять же подчеркивается актуальность цели и задач исследования, отражается, что мы уже слышали. Научная новизна подчеркивается, структура и объем, заверченный цикл исследований, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, отражается число страниц. Обзор литературы написан грамотно и квалифицировано, читается с интересом. Экспериментальная часть содержит подробное описание всех способов выделения, синтеза и спектральные характеристики и тому подобное. Выводы обоснованы, соответствуют результатам исследования. Материалы, приведенные автором в приложениях, позволяют более подробно ознакомиться со спектральными данными. Резюмируя, можно сказать, что диссертация выполнена на очень

высоком научно-методическом уровне. Автореферат полностью соответствует. А вот дальше идут вопросы и замечания, которых много. В списке сокращений не все расшифровки сокращений переведены на русский язык. Так же как в списке сокращений, так и по тексту диссертации употребляются англоязычные термины при наличии широко распространенных русскоязычных аналогов. Кроме того, некорректно называть эксперимент COSY гомоядерным, так как существуют и гетероядерные его варианты. В рисунке 2 используется неудачный выбор цветов. Не принято сокращать родовое название без использования полного варианта на этой же странице. Нет необходимости постоянно упоминать о двумерности спектров, так как эти методики обычно (и в данной работе, в частности) используются только в двумерном варианте. При приведении двумерных спектров ЯМР желательно приводить и проекции соответствующих одномерных спектров. Не совсем понятно какой смысл вкладывает автор в фразу на странице 65: «Разрешенный по мультиплетности ^{13}C -HSQC спектр позволил различить сигналы групп СН и CH_2 ». Создается впечатление, что здесь использован некий особый вид спектров, который в отличие от обычного позволил различить сигналы. Используется нестандартное обозначение « H^{N} » вместо обычного «HN». При этом для протонов, связанных с углеродом, используется привычное обозначение «НС». Также не понятно обозначение HN^7 (с. 68). Страница 78, Очень странный термин «константа связи» вместо традиционных вариантов: константа спин-спинового взаимодействия, КССВ, константа взаимодействия. С. 79 некорректно, говоря только о протонах, называть H_{M36} и H_{M38} метилами. Страница 80, Более современные методы, используемые для исследования деплелидов (химическая деградация и дериватизация, ECOSY и J -разрешенный НМВС) позволяют предположить... Остается непонятным использовались ли эти современные методы автором, так как подробное описание отсутствует. Если не использовались, тогда каким образом эти методы позволяют предположить? На основании чего сделано заключение о *цис* конфигурации двойной связи в жирнокислотном остатке в соединении 2? По какой причине не приводятся мультиплетности сигналов протонов в таблице 6? Почему спиновые системы M2–M8, M9–M15, а также другие в астолидах А и В названы изолированными? Неочевидно отсутствие COSY корреляции между протонами метиленовых групп. Почему для соединения кажущихся изолированными систем не использовали обычный ^1H - ^{13}C , хотя в таблице соответствующие корреляции приведены? Допущена некоторая небрежность в описании биологической активности. Так остается неясным какой тип активной концентрации (МИК, ИК₅₀) для антифунгальной активности показан в таблице 8? Если МИК, как упоминается и в тексте перед таблицей, то не совсем понятна логика употребления различных единиц измерения для МИК (мкг/мл в тексте, мкМ в таблице). Расшифровку кодов линии клеток (таблица 9) следует указывать более конкретно. Кроме того, не удалось найти ссылку на таблицу 9 в тексте. Кроме того, следовало бы объяснить прочерки в отдельных ячейках таблицы 9, а также пустые ячейки в таблице 3. Не указаны места (и источники) выделения штаммов-продуцентов. Единственное указание, приведенное для продуцента астолидов А и В (почва Саратовской области) является слишком не определенным. Результаты работы с

астолидами А и В, проводившейся до автора диссертации, не были опубликованы? Если такие публикации есть, то следовало бы указать соответствующие ссылки. Страница 94. «...в молекуле ирумамицина и его аналогов содержится *цис*-двойная связь в положении С4-С5...» При этом в приведенных структурах ирумамицина двойной связи в этом положении нет. Также в работе допущены ряд стилистических ошибок и опечаток. Сделанные замечания не затрагивают сущности работы, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и не умаляют теоретической и практической значимости диссертационной работы. В результате в заключении пишется, что диссертация соответствует всем требованиям «Положения о присуждения ученых степеней», а автор заслуживает присуждения искомой степени. Подписали кандидат химических наук, и.о. заведующего лабораторией химии микробных метаболитов Юрченко Антон Николаевич и кандидат химических наук, младший научный сотрудник Журавлева Олеся Игоревна. Утверждено заключение директором Федерального государственного бюджетного учреждения науки Тихоокеанского института биоорганической химии имени Елякова Дмитренко П.С.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Мы должны заслушать ответы автора на те замечания, которые прозвучали.

Алферова Вера Александровна (соискатель):

Я хочу выразить благодарность специалистам ведущей организации за внимательное изучение моей работы, я полностью согласна со всеми замечаниями по оформлению, неудачному выбору цветов, сокращений и англоязычных терминов. По вопросам по существу сперва хочу остановиться на ЯМР кристалломицина, ну или аспартоцинов. Начну с разрешенного по мультиплетности HSQC спектра. Действительно при изучении этих соединений мы использовали особый вид HSQC спектра, разрешенный по мультиплетности спектр HSQC. Особенностью этого спектра, примеры которого приведены на слайде, является отличие знаков СН и СН₃ групп от групп СН₂, то есть этот спектр позволяет различать группы в зависимости от количества протонов. Что касается констант спин-спинового взаимодействия в спектрах аспартоцинов, в спектрах наблюдается очень существенное наложение сигналов. В качестве примера здесь представлен литературный прецедент определения константы спин-спинового взаимодействия между винильными протонами. В изначальном спектре выглядели следующим образом и определение константы спин-спинового взаимодействия в таком сигнале невозможно. Чтобы определить константу спин-спинового взаимодействия между винильными протонами проводился специальный эксперимент HSQC с развязкой от протов при 3 ppm. То есть таким образом было подавлено взаимодействие винильного протона с соседней СН₂ – группой. В результате в этом HSQC спектре наблюдалась большая константа расщепления этого протона на соседнем с ним углероде ¹³C и константа спин-спинового взаимодействия между винильными протонами, которая составила 11 Гц, что является характерной величиной для *цис* двойной связи. В случае изучения наших образцов аспартоцинов мы не проводили специальные эксперименты для уточнения констант спин-спинового взаимодействия и

подтверждали идентичность структур кристалломицинов и аспратоцинов путем сопоставления хисдвигов с литературными данными. Переходя к исследованию астолидов, по которому были вопросы, во-первых, в случае деплелидов мы не проводили химическую деградацию и других методов, которые применялись для деплелидов, однако мы использовали набор данных, полученных в самой обширной и проработанной статье по структурным аналогам астолидов, посвященной деплелидам, вышедшей в 2017 году, и сопоставляли эти данные с полученными нами экспериментально для астолидов. Также изучали данные из статьи про другие близкие аналоги астолидов PM100117/118 и сопоставление этих достаточно крупных наборов данных позволило нам предположить одинаковую конфигурацию как у деплелидов, так и у других аналогов астолидов. Интересно, что в вышедшей после нашей публикации по астолидам статье, посвященной каниферолидам, эти предположения подтвердились. Что касается спиновых систем, которые отмечены цветом на этом слайде, был выбран неудачный термин, эти системы не являются изолированными, они кажутся изолированными, так как в силу каких-то структурных или конформационных особенностей изучаемых соединений мы не можем прямо наблюдать константы спин-спинового взаимодействия между граничными протонами этих систем, по-видимому, так они слишком малы. Однако связность систем однозначно подтверждается наличием дальних НМВС корреляций. Что касается данных приведенных для астолидов в таблице 8, данные которой представлены на слайде, как и для всех изученных антибиотиков, антимикробную активность мы измеряли в виде минимальной ингибирующей концентрации, а не IC_{50} , в данном случае перевод в μM был проведен для более корректного сравнения с амфотерицином, который использовался здесь в качестве контроля, ввиду существенного различия молекулярных масс астолидов и контроля. По поводу штаммов-продуцентов, в том числе штамма-продуцента астолидов, изучение, выделение и характеристика штаммов не являются частью этой работы, штаммы были получены на изучение от коллег и их происхождение приведено с теми подробностями, с которыми оно было сообщено. Что касается работы, предшествующей этой работе, по изучению астолидов, то ранее до этой работы проводилось только грубое фракционирование экстрактов культуральной жидкости и ТСХ анализ смесей. Дальше локализации активности на ТСХ исследования не заходили, поэтому предшествующих этой работе публикаций не было, вся структурная идентификация астолидов проведена в рамках этой работы. У меня все.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Все у Вас, да? Спасибо. Можем двигаться дальше. Я так понимаю, что у нас есть отзывы на автореферат?

Олейников Владимир Александрович (ученый секретарь):

Да, совершенно верно, поступил в Диссертационный совет отзыв на автореферат, отзыв положительный полностью, подчеркивается, что работа очень хорошая, актуальная, но как бы это ни было необычно для отзывов на автореферат, есть замечания. Слишком усложненные и громоздкие предложения заметно затрудняют восприятие текста. Особенно в тех случаях, когда в тексте присутствуют опечатки или необычные грамматические конструкции (далее ссылка на конкретные страницы и места, где это все происходит).

Дальше, необычность структуры и механизма действия гауземицинов не является достаточным основанием для предположения об оригинальности молекулярной мишени. Далее говорится, что все соответствует, все очень здорово. Подписано: Доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ Лозинская Наталья Александровна

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Спасибо. Будете отвечать на замечания? Или принимаем и соглашаемся? Согласны, справедливые замечания. Ну что же, можем перейти к заслушиванию официальных оппонентов. Светлана Алексеевна Дубилей, представляет и Сколковский институт, и Институт биологии гена.

Дубилей Светлана Алексеевна (официальный оппонент):

(Излагает положительный отзыв). Добрый день. Не буду утомлять аудиторию пересказом диссертации, поэтому сразу перейду к делу. Диссертация большая, более двухсот страниц, безумное количество приложений – 25, очень подробная. Литобзор написан хорошо, сама диссертация читается хорошо. Безусловно есть несколько шероховатостей, но у кого их нет. Поэтому я сразу скажу, что рецензируемая работа без всякого сомнения является хорошо спланированным и завершенным исследованием, по объему и качеству существенно превышает средний уровень для кандидатских. Результаты имеют фундаментально и практическое значение. Автореферат соответствует диссертации. Что самое важно, по содержанию, актуальности, новизне, научному и методическому уровню, практической ценности полученных результатов работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным «Положением о порядке присуждения учёных степеней», утвержденным Постановлением правительства РФ. Формальная часть закончена, теперь при прочтении диссертации у меня возникли вопросы, но они скорее технические и скорее из любопытства, никак не умаляют содержание и ценность полученных результатов и сделанных выводов. Вопрос номер один: Наблюдалось ли в штаммах-продуцентах антибиотиков семейства ирумамицина образование эпоксидированного аналога X14952B или аналога с уменьшенным размером макролактона? Чем может быть обусловлена узкая для мембраноактивного соединения видоспецифичность гауземицина? А также, на рис. 62, на котором изображена хроматограмма нормальнофазового разделения гауземицина почему-то наблюдается удвоение пиков, что бы это могло означать? Еще раз хочу подчеркнуть, что диссертация прекрасная, всему соответствует и безусловно заслуживает.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Спасибо. Значит, я не понял, там есть необходимость отвечать на вопросы? Есть необходимость. Прошу.

Алферова Вера Александровна (соискатель):

В первую очередь прокомментирую вопрос удвоения пиков в хроматографии гидрофильных взаимодействий гауземицина. Мы действительно наблюдали такой эффект и сейчас мы видим, что этот эффект обладает выраженной концентрационной зависимостью, то есть при

малых нагрузках на колонку удвоение исчезает, поэтому предполагаем, что это удвоение может быть обусловлено образованием ассоциатов гауземицинов. Следует отметить, что для природного антибиотика таромицина в литературе описан похожий феномен, но он никак не объяснен. По вопросу эпоксидирования я уже при ответе на вопросы упомянула этот момент. В литературе ранее не описаны никакие аналоги ирумамицина или родственных ему соединений с уменьшенным размером макролактона. По-видимому это связано с пониженной по сравнению с ирумамицином противомикробной активностью этих соединений и очень низким содержанием, которое мы наблюдали в культуральной жидкости. Что касается эпоксидированного аналога X14952B, я уже упоминала то, что это является необычной особенностью этих соединений. Несмотря на небольшое отличие ирумамицина и X14952B не наблюдается ни в изученной нами культуральной жидкости, ни в литературных прецедентах. И что касается избирательного для мембраноактивного действия гауземицина, по-видимому, гауземициновый механизм в чем-то напоминает даптомициновый, который также проявляет узкий для мембраноактивного механизм действия. Его механизм действия постоянно изучается, последняя статья, уточняющая механизм действия даптомицина вышла в 2020 году. Его узкая селективность и видоспецифичность объясняется различным содержанием в мембранах разных бактерий фосфатидилглицерина. В случае гауземицина мы явно наблюдаем, что причина отличается и планируем дальше уточнять этот вопрос в рамках дальнейших исследований по этим молекулам. Все.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Все понятно, спасибо. Переходим к заслушиванию второго официального оппонента: Сухоруков Алексей Юрьевич, институт органической химии.

Сухоруков Алексей Юрьевич (официальный оппонент):

(Излагает положительный отзыв). Спасибо. Во-первых хотел всех поприветствовать, это мой первый раз, когда я оппонирую в вашем замечательном Институте, очень рад здесь присутствовать. Возникновение проблем резистентности (говорить он ней здесь в этой аудитории, конечно, будет лишним), это очень существенная проблема современной медицины, всякие госпитальные инфекции, с этим, конечно, связаны. Я сам лично с этим сталкивался, не понаслышке знаю, что это такое, на своем, так сказать, опыте. Поэтому конечно разработка новых антибиотиков – это очень важная задача, актуальность ее не вызывает сомнений. Два подхода здесь существует – синтетический (то есть анализ синтетических молекул, скрининг) и второй подход, выделение из природных источников новых молекул. Излишне сравнивать эти два подхода, безусловно они комплементарны и дополняют друг друга. Безусловно выделение из природных источников дает некоторые более неожиданные структуры. Это во-первых. А во-вторых, конечно эти молекулы уже изначально природой заточены под определенный механизм действия, в этом есть преимущество. Поэтому актуальность той области, в которой автор проводит исследования у меня лично никаких сомнений не вызывает, и те подходы, которые он использует тоже абсолютно адекватны современному состоянию науки. Вообще сама работа состоит из четырех таких проектов, они в некотором смысле изолированы, но связаны тем, что анализируются культуральные жидкости стрептомицетов и каждый из этих четырех

проектов, его результаты имеют разную степень новизны. В некоторых случаях выделенные структуры обладают совершенно уникальной структурной новизной, уникальным механизмом действия и новизна вот этой части иллюстрируется статьей в *Angewandte Chemie*. Если не вникать в суть, уже понятен по журналу уровень этой работы. В некоторых случаях выделенные соединения оказались уже известными или очень близкими аналогами известных соединений, но и здесь в каждой из этих частей есть значительный элемент новизны. В некоторых случаях это было связано с уточнением абсолютной и относительной конфигурации некоторых стереоцентров, в некоторых случаях было связано с уточнением конформационного состава, в некоторых случаях – новыми данными о биологической активности. Поэтому каждая часть этой работы имеет степень новизны достаточную для защиты кандидатской диссертации. Собственно, что автор технически делал: я считаю, что важно здесь остановиться, потому что работа комплексная, очень много разных аспектов здесь присутствует и они даже, может быть, зачастую выходят за рамки чисто биоорганической специальности. Автор, безусловно, выделял эти соединения, он анализировал структуру, устанавливал ее по данным ЯМР, методом встречного синтеза, путем дериватизации, расщепления. В некоторых случаях анализировал и биологическую активность, ну как минимум данные биологической активности, в некоторых случаях сам их получал, например данные флуоресцентной микроскопии. Анализ биосинтеза и путей биосинтеза – все это тоже проводилось автором. Безусловно, всю эту работу невозможно провести было одному человеку, кто-то должен был растить эти бактерии, кто-то должен был снимать спектры, кто-то должен был делать биологическую активность, но здесь в любом случае для меня совершенно очевидна именно преобладающая роль, доминирующая роль автора и ее руководителя, поэтому нет сомнений, что именно они должны эту диссертацию защищать. Наверное 60% этой работы – это установление структуры методами двумерного и трехмерного ЯМР, методами расщепления и дериватизации этих соединений. Я представляю себе, насколько это кропотливая работа, мы тоже часто устанавливаем структуру методами химии, методами двумерного ЯМР. Молекулы у нас на порядок наверное проще, но тем не менее, я по себе знаю, что когда Вы анализируете все эти корреляции без конца, мозг просто плавится зачастую, когда молекула уже сложноватая и в какой-то момент все эти корреляции складываются в единую картину и это конечно очень приятно. Это очень приятный результат научного исследования. Безусловно оно носит творческий характер и это не чисто алгоритмическая работа. У меня возникли некоторые вопросы и замечания, некоторые из них здесь уже обсуждались, но тем не менее, я их озвучу. Ну первый вопрос, наверное, такой шуточный, хотя из него дальше другие вопросы вытекают. Автор никак не упоминал, можно ли тут применить метод рентгеноструктурного анализа, это конечно основной способ установить структуру сложного соединения. Ну вот «кристалломицин» - почему он так назван? Ну потому что он кристаллизуется, как написано в диссертации. А раз он кристаллизуется, то можно получить кристалл для рентгеноструктурного анализа. Но во всяком случае это наверное стоит как-то прокомментировать. Отсюда вытекает вопрос об использовании некоторых других подходов и методов для установления структуры, например сейчас очень активно развивается метод установления структуры природных соединений по DFT расчетам. DFT расчеты сейчас достаточно точно позволяют ^{13}C ЯМР-спектры, ^{15}N ЯМР спектры, константы спин-спинового взаимодействия и в последние годы я очень активно вижу

появляющиеся работы в очень хороших журналах по установлению структуры природных соединений на основе квантово-химических расчетов и уточнению структуры уже известных. Вот может быть автор скажет, как он видит перспективы применения этого подхода, может быть в дальнейшем. Если говорить о конкретных вопросах, в кристалломицине 2 приводился в приложении спектр HSQC в сравнении его с аспартоцином В, который известное соединение, видно было, что очень хорошее наложение, некий сдвиг наблюдался из-за разных условий съемки, но тем не менее некоторые кросс-пики не совпадали в достаточно специфических областях. Наверное это говорит о том, что там какие-то примеси имеются, но это стоит прокомментировать. Я сейчас не буду перечислять эти кросс-пики, они там очевидны. Про удвоение пиков ВЭЖХ был вопрос, был ответ. Я от себя добавлю, что в самой диссертации сказано, что гауземицин существует в виде конформеров, указаны два конформера, похожее соотношение, но сказано, что они быстро взаимопревращаются согласно данным обменным спектров. Это время взаимопревращения не должно коррелировать с хроматографией, оно слишком мало для того, чтобы наблюдать удвоение пиков ВЭЖХ. Но автор уже ответил и привел другую причину. Отмечается зависимость антимикробной активности от наличия ионов кальция, делается предположение, в том числе и на основании литературы, как влияет кальций. Меня вот заинтересовало, может быть эти молекулы могут быть хелаторами, сами как-то кальций связывают и стоило снять спектр ЯМР в присутствии солей кальция и посмотреть, видно ли какое-то комплексообразование, может быть это тоже как-то объясняло бы увеличение активности в присутствии ионов кальция. В гауземицинах А и В не удалось установить конфигурации стереоцентров в остатках 2-амино-4-гидроксифенилбутановой кислоты, гидроксиглутаминовой кислоты. Естественно, рано или поздно этот вопрос встанет, не у Вас, так у других исследователей, кто-то будет уточнять пытаться этот момент. Вот мне интересно, какие тут могут быть подходы, чтобы уточнить эту конфигурацию, потому что очевидно, что при расщеплении пептидных связей эти аминокислоты просто не выживают, поэтому установить их трехмерную структуру не представляется никакой возможности. Ну и вот по поводу изоирумамина, интересная структура с сокращением цикла до 16-членного или 18-членного по сравнению с известными соединениями. Там это очевидно подтверждается НМВС корреляцией ключевой, она в таблицах приведена, но не сказана в тексте. Формально данные есть, но стоило в тексте это упомянуть более подробно по доказательству структуры изоирумамина. Ну и часто в самом обсуждении не очень удачно оно воспринимается потому что присутствует одна компактная картинка, в которой сгруппировано несколько спектров, структуры, наблюдаемые корреляции стрелочками, а дальше эта картинка обсуждается на 3-5 страницах текста, надо постоянно отлистывать и обращаться к этой картинке. Мне показалось не очень удобно. Очевидно эти картинки сделаны по аналогии со статьями, где требуется компактизация, но в диссертации мы объемом не были ограничены, можно было как-то сделать это более понятно. Ну в диссертации конечно присутствуют опечатки, некорректные выражения, некоторые уже зачитывались. Например «протонная связь», «частично двойная связь», это все жаргон, понятно мы все это употребляем в разговоре, в обсуждении, но в тексте можно было немножко еще вычистить. Но здесь опечаток точно не больше, чем в моей диссертации, поэтому критиковать сильно не буду. В общем, все эти замечания не влияют сильно на суть работы и на мой взгляд автор, безусловно, заслуживает присуждения искомой степени

кандидата химических наук по специальности биоорганическая химия, код у нее теперь 1.4.9. Спасибо за внимание, у меня все.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Все поняли, спасибо. Я думаю Вера Александровна ответит, как минимум, на часть замечаний.

Алфрова Вера Александровна (соискатель):

Большое спасибо за внимательное изучение моей работы. Я согласна со всеми замечаниями по поводу оформления и сжатости графического материала. К вопросам по существу. Начну с изучения кристалломицина. Он был кристалломицином из-за способности кристаллизоваться из этанола, но на деле, по-видимому, выпадать в осадок. Сохранившаяся в архиве лаборатории ампула с твердым веществом не содержала монокристаллов, пригодных для исследования и мы разделили это на два компонента и изрядное количество каких-то побочных соединений. После того, как мы установили идентичность кристалломицина аспартоцинам В и С задача по подбору условий для кристаллизации была просто уже не очень интересна. И то же самое касается возможности регистрации его спектров с кальцием. Поскольку клинических перспектив у аспартоцинов нету, то и изучение механизма их связывания с кальцием и то, каким образом это влияет на антимикробную активность, тоже не очень интересно. Но вот что касается гауземицина, который в данной работе демонстрировал слабую зависимость от кальция, это является интересной задачей, мы над этим сейчас работаем, над съемкой ЯМР с кальцием. Переходя к приведенному в приложении HSQC спектру аспартоцинов, в нем действительно имеются сигналы, не совпадающие между кристалломицинами и аспартоцинами, эти сигналы у нас не отнесены. Основным подтверждением идентичности кристалломицинов и аспартоцинов было *de novo* установление структуры кристалломицина из имеющегося у нас набора данных, а сравнение спектров HSQC приводится в качестве иллюстрации. Эти сигналы относятся к неидентифицированной примеси и тот факт, что эти сигналы не относятся к основной структуре подтверждается как отсутствием корреляций с основной частью молекулы, так и тем, что эти сигналы не претерпевают характерного сдвига при переходе из одного дейтерорастворителя в другой, который характерен для аспартоцинов. Переходя к изучению стереоцентров гауземицина в этой работе шесть стереоцентров, отмеченных красными кружочками на слайде, остались неустановленными и их установление является для нас крайне актуальной задачей, над которой мы работаем комплексом различных методов и подходов. Наиболее информативным конечно было бы проведение рентгеноструктурного анализа гауземицина, однако кристаллизация таких соединений является крайне нетривиальной задачей. В литературе есть всего один пример кристаллизации липопептида – фриулимицина – а гликозилирование гауземицина создает дополнительные сложности, поэтому нет уверенности, что удастся получить пригодные для рентгеноструктурного анализа монокристаллы. Другим подходом является глубокое ЯМР-исследование этого соединения, в том числе и с помощью предложенных расчетных методов и регистрация более расширенного набора спектров. И возможно, исследование связывания с кальцием поможет нам разобраться в пространственной структуре этих соединений. У меня все.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Спасибо. Мы прошли всю заранее подготовленную часть сегодняшнего обсуждения и я перехожу к общей дискуссии. Может быть, что-то еще осталось не сказано? Недосказано и заслуживает комментирования перед тем как голосовать? Есть ли у кого-то еще желание участвовать в общей дискуссии? Да, прошу.

Ямпольский Илья Викторович (член совета):

Хотел сказать, что все-таки выдающаяся, на мой взгляд, блестящая работа, без преувеличения. Новая молекула открыта, очень комплексный подход, открыта новая сложная молекула с такой структурой, которую непросто расшифровать, и метод биосинтеза изучен и активность, и механизм активности и видно, что диссертант погрузился в это все лично и от своего лица это все делает, а не просто вся лаборатория накидала данных и выставила человека на защиту, поздравляю!

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Ну Ваша рекомендация по голосованию понятна из того, что сказано. Кто еще хотел бы высказаться? Не вижу. То есть, все, что надо, уже было сказано. Тогда слово диссертанту, чтобы он завершил сегодняшнее обсуждение, Вам право на заключительное слово.

Алферова Вера Александровна (соискатель):

Эта работа посвящается памяти Алферовой Ирины Вадимовны и Лихачевой Анны Анатольевны. В первую очередь я хочу выразить благодарность своему научному руководителю Коршуну Владимиру Аркадьевичу за всестороннюю поддержку в самых непростых ситуациях, возникавших при подготовке этого диссертационного исследования. Работа проводилась в рамках научного сотрудничества как с другими подразделениями института Гаузе, так и с другими научными организациями. И всем коллегам, участвовавшим в получении этих результатов, я выражаю свою благодарность. Однако отдельно хочу отметить наших специалистов по ЯМР Захара Олеговича Шенкарева и Александра Сергеевича Парамонова, участвовавших в исследовании пептидных антибиотиков, выделенных в рамках данной работы, а также Новикова Романа Александровича, участвовавшего в изучении макролидных антибиотиков. Также хочу отдельно поблагодарить Терехова Станислава Сергеевича и Остермана Илью Андреевича за плодотворное сотрудничество и помощь в освоении методов исследования биосинтеза антибиотиков. Хотелось бы также отдельно отметить творческую атмосферу и плодотворную критику на семинарах отдела функционирования живых систем ИБХ РАН, на которых проводилась апробация этой работы. Благодарю, у меня все.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Спасибо. Мы уже почти готовы голосовать. Полагается избрать счетную комиссию. Не то что полагается, надо это сделать. У меня уже лежит подготовленный согласованный список, который, как обычно делается, оглашу без регалий и без имен и отчеств. Дзантиев, Лебедев и наш ученый секретарь Владимир Александрович – третий участник данной команды. Есть отводы или самоотводы? Для порядка проголосуем. Кто за то, чтобы поддержать данный

состав счетной комиссии? Есть ли против? Вижу только голоса за, считаю что принято единогласно. Можно было бы голосовать.

(Идет тайное голосование)

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Слушаем итоги голосования.

Олейников Владимир Александрович (ученый секретарь):

Счетная комиссия закончила свою работу, по мере поступления первое – Алферова Вера Александровна. Роздано бюллетеней 25, в урне оказалось 25, за – 25, против и недействительных нет.

Иванов Вадим Тихонович (председатель):

Очень опасные результаты, если есть ошибка, должны быть возражающие против утверждения этого голосования. Есть ли таковые, возражающие? Не вижу. Значит мы утверждаем итоги голосования. Давайте поздравим с прекрасной защитой. И последний вопрос, есть ли возражения против утверждения заключений по поводу защиты? Формальный документ, но тем не менее он должен быть составлен профессионально. Есть ли возражения? По видимому составлен профессионально, принимаем это заключение. И спасибо за участие в работе нашего заседания. До встречи.

Заместитель председателя
диссертационного совета

д.ф.-м.н. Ефремов Роман Гербертович

Ученый секретарь
диссертационного совета

д.ф.-м.н. Олейников Владимир Александрович

