

Заключение диссертационного совета МГУ.03.02
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «7» ноября 2019 г. № 9

О присуждении Волынцевой Алене Дмитриевне, гражданину РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Молекулярное моделирование структурной динамики потенциал-управляемых калиевых каналов Kv1 и их комплексов с пептидными блокаторами» по специальности 03.01.02. – биофизика принята к защите диссертационным советом 24.09.2019 г., протокол № 3.

Соискатель – Волынцева Алена Дмитриевна, 1993 года рождения, в 2018 году соискатель окончила аспирантуру биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Диссертация выполнена на кафедре биоинженерии биологического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

В настоящее время с 1 ноября 2018 года соискатель работает менеджером проектов по исследованиям и развитию соковых продуктов в ООО «ПепсиКо Холдингс».

Научные руководители: Шайтан Константин Вольдемарович, доктор физико-математических наук, профессор кафедры биоинженерии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Новоселецкий Валерий Николаевич, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры биоинженерии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

Максимов Георгий Владимирович – доктор биологических наук, профессор кафедры биофизики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,

Шенкарев Захар Олегович – доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы структурной биологии ионных каналов

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук»,

Балабаев Николай Кириллович – кандидат физико-математических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Института математических проблем биологии РАН – филиала Института прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 7 печатных работ, в том числе по теме диссертации 7 работ, из них 7 статей, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 03.01.02. – биофизика.

1. _ Volyntseva A.D., Novoseletsky V.N., Shaitan K.V., Nekrasova O.V., Feofanov A.V. Molecular modeling of agitoxin 2 complex with Kv1.1 binding site // *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. – 2018. – Т. 50, № 6. – С. 467-603. **IF 2.236**

2. _ Nekrasova O., Kudryashova K., Kuzmenkov A., Vassilvski A., Korolkova Y., Volyntseva A., Novoseletsky V., Yakimov S., Kirpichnikov M., Feofanov A. Bioengineered analytical system to study potassium channel–ligand binding // *FEBS Open Bio*. – 2018. – Т. 8 (Suppl. S1). – С. 488. **IF 2.126**

3. _ Nekrasova O.V., Volyntseva A.D., Kudryashova K.S., Novoseletsky V.N., Lyapina E.A., Illarionova A.V., Yakimov S.A., Korolkova Y.V., Shaitan K.V., Kirpichnikov M.P., Feofanov A.V. Complexes of Peptide Blockers with Kv1.6 Pore Domain: Molecular Modeling and Studies with KcsA-Kv1.6 Channel // *Journal of NeuroImmune Pharmacology*. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 260-276. **IF 3.988**

4. _ Волынцева А.Д., Новоселецкий В.Н., Шайтан К.В., Феофанов А.В. Молекулярное моделирование взаимодействий аджитоксина 2 с потенциал-управляемым калиевым каналом Kv1.3 // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. – 2017. – № 1. – С. 29-34. **IF RINC 0.620**

5. _ Некрасова О.В., Кудряшова К.С., Волынцева А.Д., Новоселецкий В.Н., Якимов С.А., Кирпичников М.П., Феофанов А.В. Получение рекомбинантных пептидных токсинов из яда скорпионов – молекулярных инструментов и перспективных лекарственных средств // *Acta Naturae*. – 2017. – № спецвыпуск. – С. 87. **IF 2.554**

6. _ Volyntceva A.D., Novoseletsky V.N., Shaitan K.V. Molecular studies of scorpion toxin and its mutants interactions with voltage-gated potassium channels // FEBS Journal. – 2016. – Т. 283, № Suppl. 1. – С. 233. **IF 4.432**

7. _ Новоселецкий В.Н., Волынцева А.Д., Шайтан К.В., Кирпичников М.П., Феофанов А.В. Моделирование структуры комплексов потенциал-управляемых калиевых каналов с пептидными блокаторами: методы и результаты // Acta Naturae. – 2016. – Т. 8, № 2 (29). – С. 39-52. **IF 1.77**

На автореферат поступило 3 дополнительных отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высоким уровнем компетентности в области биофизики и наличием публикаций в ведущих российских и международных журналах в этой сфере исследований.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для биофизики, а именно:

Построены молекулярные модели потенциал-управляемых калиевых каналов K_v1.X (где X = 1, 3, 6) и гибридных каналов KcsA-K_v1.X, трех пептидных блокаторов – токсинов из ядов скорпионов (аджитоксин 2, калиотоксин и токсин OSK1), а также их комплексов. Описаны структурные особенности исследуемых каналов и комплексов, образующиеся в комплексах контакты классифицированы согласно типам взаимодействий и относительным оценкам их стабильности в процессе молекулярной динамики.

В рамках работы детально охарактеризованы образующиеся интерфейсы связывания поровых доменов каналов K_v1.1, K_v1.3 и K_v1.6 с токсинами скорпионов и продемонстрирован многоточечный характер возникающих взаимодействий, описан механизм взаимной молекулярной подстройки структур каналов и блокаторов. Предложены мутантные формы пептидного блокатора аджитоксина 2 (R31G и H34K) с измененными параметрами связывания с каналом K_v1.1, рассчитаны свободные энергии образования соответствующих комплексов методом потенциала средней силы. Результаты исследования имеют практическую ценность для разработки высокоэффективных модуляторов работы каналов на основе природных пептидных блокаторов.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством.

Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Структура комплексов потенциал-управляемых калиевых каналов с исследуемыми пептидными блокаторами является консервативной в пределах семейства K_v1 каналов.

2. Взаимодействия пептидных блокаторов с потенциал-управляемыми калиевыми каналами семейства K_v1 носят многоточечный характер. Влияние введения отдельных локальных мутаций в аминокислотную последовательность пептидов может компенсироваться за счет структурных перестроек боковых цепей соседних а.о.

3. Аминокислотные остатки D411, Y425, G426 и D427 каналов $K_v1.X$ ($X=1, 3, 6$) являются основными для связывания токсинов семейства α -КТх, включая AgTx2, КТх, OSK1.

4. Высокий уровень воспроизводимости образуемых контактов доказывает возможность использования модели гибридного канала $KcsA-K_v1.X$ ($X=1, 3, 6$) для исследования процесса связывания блокаторов с соответствующим нативным каналом $K_v1.X$ ($X=1, 3, 6$).

На заседании 7.11.2019 года диссертационный совет принял решение присудить Волынцевой Алене Дмитриевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 03.01.02. – биофизика, участвовавших в заседании, из 21 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 16, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Председатель диссертационного совета

д.б.н., проф., член-корр. РАН

Рубин А.Б.

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.б.н.

Страховская М.Г.

7.11.2019 г.

