

ОТЗЫВ

**об автореферате диссертации Акуневич Анастасии Александровны
«Получение, структурная характеристика и оценка биологической
активности эпидермального фактора роста с аминокислотной заменой»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по специальности 03.01.04 – биохимия**

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которой она представлена к защите

Диссертация Акуневич А.А. соответствует специальности 03.01.04 – биохимия, так как данное исследование посвящено разработке мутантной формы человеческого эпидермального фактора роста (ЭФР) с аминокислотной заменой, снижающей его агонистическую активность, что соответствует пунктам 1, 4, 6 и 16 Паспорта специальности. Диссертация выполнена в рамках отрасли «биологические науки», поскольку объект (трехмерные структуры нативного и с аминокислотной заменой ЭФР) и предмет исследования (нуклеотидные и аминокислотные последовательности ряда подобных пептидов и методы их анализа, активность нативной и мутантной форм ЭФР) соответствуют этой отрасли науки.

Актуальность темы диссертации

1. Работа выполнена в рамках актуальной, но требующей дополнительных исследований концепции создания управляющих пептидных факторов с аминокислотными заменами с контролем полученной пространственной структуры.
2. Требуются дополнительные фундаментальные доказательства тому, что мутантная форма ЭФР, обеспечивающая снижение агонистической активности связана с нарушением взаимодействия с III доменом его рецептора.
3. Необходимы анализ биологической активности синтетической мутантной формы ЭФР на моделях опухолевого роста и разработка методики получения рекомбинантной формы с помощью системы бесклеточного синтеза белка.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, которые выносятся на защиту

Новыми являются следующие вопросы, логично сформулированные при постановке цели и задач исследования:

1. Установление структуры ЭФР в условиях, приближенных к физиологическим.
2. Определение структуры мутантной формы ЭФР с аминокислотной заменой.
3. Выявление роли дисульфидных связей в формировании пространственной структуры нормального и мутантного ЭФР.
4. Исследование биологической активности природного и мутантного типов ЭФР.
5. Разработка метода получения мутантной формы ЭФР *in vitro*.

Научная новизна работы определяется следующими группами результатов:

1. Впервые показано, что механизм связывания ЭФР с рецептором включает частичную потерю вторичной структуры лиганда.
2. Впервые изучены влияние замены аминокислоты в положении 46 и увеличение длины бета-структуры на взаимодействие ЭФР с рецепторными доменами.
3. Впервые установлены особенности формирования пространственной структуры димеров синтетического ЭФР и его мутантной формы.
4. Впервые получена рекомбинантная форма мутантного ЭФР с помощью системы бесклеточного синтеза и оценена его биологическая активность.

Эти направления исследований лежат в основе методологии решения задачи диссертации.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций определяется следующими позициями:

- достаточным для анализа количеством фактического материала;
- хорошим современным уровнем проведенных биоинформационных и биохимических исследований;

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость

Теоретическая (фундаментальная) значимость работы определяется установлением механизма связывания естественного и мутантного ЭФР с рецептором и описание влияния полного восстановления дисульфидных связей на формирование пространственной структуры димеров синтетического ЭФР и ЭФР D46G.

Практическая значимость работы определяется предложениями автора способа бесклеточного синтеза рекомбинантного мутантного ЭФР D46G.

Социальная значимость работы вытекает из предложений по использованию мутантного ЭФР при разработке новых молекул, направленных на подавление аберрантной активности ЭФР в опухолевых клетках.

Экономическая значимость будет связана с обоснованием медицинских биотехнологий использования предложений автора диссертации в практической медицине, прежде всего, urgentных состояний.

Опубликованность результатов в научной печати

По теме диссертации опубликовано 7 статей, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ, рецензируемых отечественных и зарубежных журналах, 5 статей в сборниках научных статей и материалов и 6 тезисов докладов.

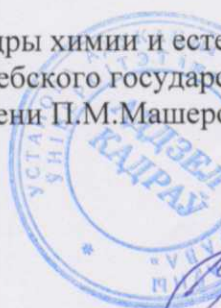
Соответствие оформления автореферата требованиям ВАК

Автореферат диссертации Акунович А.А. оформлен согласно действующей Инструкции по оформлению диссертации и автореферата. Работа содержит новые научные результаты и четко сформулированные положения, выдвигаемые автором для публичной защиты. Данная работа имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку. Цель работы и 5 задач сформулированы четко. Этим задачам соответствуют 5 пунктов заключения и практические рекомендации. На публичную защиту вынесены 5 аргументированных положений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Акунович Анастасии Александровны «Получение, структурная характеристика и оценка биологической активности эпидермального фактора роста с аминокислотной заменой», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия, соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям и является завершенным научным исследованием, обосновывающим создание мутантной формы человеческого эпидермального фактора роста с аминокислотной заменой, снижающей его агонистическую активность и установление роли этой замены в его пространственной структуре. Ученая степень кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия может быть присуждена Акунович А.А. за разработку биохимически обоснованного способа получения рекомбинантной формы мутантного ЭФР с помощью системы бесклеточного синтеза и установление биологической роли пространственной структуры рекомбинантного пептида.

Профессор кафедры химии и естественнонаучного образования Витебского государственного университета имени П.М.Машерова», д.б.н., профессор
20 июня 2025 г.



Подпись удостоверяю
Начальник отдела кадров
Е.П. Соловьёва

Чиркин А.А.

ОТЗЫВ

**об автореферате диссертации Акуневич Анастасии Александровны
«Получение, структурная характеристика и оценка биологической
активности эпидермального фактора роста с аминокислотной заменой»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по специальности 03.01.04 – биохимия**

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которой она представлена к защите

Диссертация Акуневич А.А. соответствует специальности 03.01.04 – биохимия, так как данное исследование посвящено разработке мутантной формы человеческого эпидермального фактора роста (ЭФР) с аминокислотной заменой, снижающей его агонистическую активность, что соответствует пунктам 1, 4, 6 и 16 Паспорта специальности. Диссертация выполнена в рамках отрасли «биологические науки», поскольку объект (трехмерные структуры нативного и с аминокислотной заменой ЭФР) и предмет исследования (нуклеотидные и аминокислотные последовательности ряда подобных пептидов и методы их анализа, активность нативной и мутантной форм ЭФР) соответствуют этой отрасли науки.

Актуальность темы диссертации

1. Работа выполнена в рамках актуальной, но требующей дополнительных исследований концепции создания управляющих пептидных факторов с аминокислотными заменами с контролем полученной пространственной структуры.

2. Требуются дополнительные фундаментальные доказательства тому, что мутантная форма ЭФР, обеспечивающая снижение агонистической активности связана с нарушением взаимодействия с III доменом его рецептора.

3. Необходимы анализ биологической активности синтетической мутантной формы ЭФР на моделях опухолевого роста и разработка методики получения рекомбинантной формы с помощью системы бесклеточного синтеза белка.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, которые выносятся на защиту

Новыми являются следующие вопросы, логично сформулированные при постановке цели и задач исследования:

1. Установление структуры ЭФР в условиях, приближенных к физиологическим.
2. Определение структуры мутантной формы ЭФР с аминокислотной заменой.
3. Выявление роли дисульфидных связей в формировании пространственной структуры нормального и мутантного ЭФР.
4. Исследование биологической активности природного и мутантного типов ЭФР.
5. Разработка метода получения мутантной формы ЭФР *in vitro*.

Научная новизна работы определяется следующими группами результатов:

1. Впервые показано, что механизм связывания ЭФР с рецептором включает частичную потерю вторичной структуры лиганда.
2. Впервые изучены влияние замены аминокислоты в положении 46 и увеличение длины бета-структуры на взаимодействие ЭФР с рецепторными доменами.
3. Впервые установлены особенности формирования пространственной структуры димеров синтетического ЭФР и его мутантной формы.
4. Впервые получена рекомбинантная форма мутантного ЭФР с помощью системы бесклеточного синтеза и оценена его биологическая активность.

Эти направления исследований лежат в основе методологии решения задачи диссертации.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций определяется следующими позициями:

- достаточным для анализа количеством фактического материала;
- хорошим современным уровнем проведенных биоинформационных и биохимических исследований;

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость

Теоретическая (фундаментальная) значимость работы определяется установлением механизма связывания естественного и мутантного ЭФР с рецептором и описание влияния полного восстановления дисульфидных связей на формирование пространственной структуры димеров синтетического ЭФР и ЭФР D46G.

Практическая значимость работы определяется предложениями автора способа бесклеточного синтеза рекомбинантного мутантного ЭФР D46G.

Социальная значимость работы вытекает из предложений по использованию мутантного ЭФР при разработке новых молекул, направленных на подавление aberrантной активности ЭФР в опухолевых клетках.

Экономическая значимость будет связана с обоснованием медицинских биотехнологий использования предложений автора диссертации в практической медицине, прежде всего, urgentных состояний.

Опубликованность результатов в научной печати

По теме диссертации опубликовано 7 статей, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ, рецензируемых отечественных и зарубежных журналах, 5 статей в сборниках научных статей и материалов и 6 тезисов докладов.

Соответствие оформления автореферата требованиям ВАК

Автореферат диссертации Акунович А.А. оформлен согласно действующей Инструкции по оформлению диссертации и автореферата. Работа содержит новые научные результаты и четко сформулированные положения, выдвигаемые автором для публичной защиты. Данная работа имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку. Цель работы и 5 задач сформулированы четко. Этим задачам соответствуют 5 пунктов заключения и практические рекомендации. На публичную защиту вынесены 5 аргументированных положений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Акунович Анастасии Александровны «Получение, структурная характеристика и оценка биологической активности эпидермального фактора роста с аминокислотной заменой», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия, соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям и является завершенным научным исследованием, обосновывающим создание мутантной формы человеческого эпидермального фактора роста с аминокислотной заменой, снижающей его агонистическую активность и установление роли этой замены в его пространственной структуре. Ученая степень кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия может быть присуждена Акунович А.А. за разработку биохимически обоснованного способа получения рекомбинантной формы мутантного ЭФР с помощью системы бесклеточного синтеза и установление биологической роли пространственной структуры рекомбинантного пептида.

Профессор кафедры химии и естественнонаучного образования Витебского государственного университета имени П.М.Машерова», д.б.н., профессор
20 июня 2025 г.



Подпись удостоверяю
Начальник отдела кадров
Е.П. Соловьёва

Чиркин А.А.