

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА МГУ.015.2

по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «14» февраля 2023 г. № 6

О присуждении **Гаврюшиной Ирине Александровне**, гражданину РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Биологическая активность новых антимикробных пептидов - эмерициллипсинов и разработка биотехнологии их получения» по специальности 1.5.6. Биотехнология (биологические науки) принята к защите диссертационным советом 23.12.2022 г., протокол № 35.

Соискатель **Гаврюшина Ирина Александровна**, 1994 года рождения, в 2018 году окончила магистратуру ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 19.04.01. – «Биотехнология».

В период с 01.11.2018 г. по 31.10.2022 г. проходила обучение в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» в лаборатории таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов отдела микробиологии по специальности 03.01.06. – «Биотехнология». Диплом об окончании аспирантуры (№107705 0016903 рег. номер 008.06.22), подтверждающий сдачу кандидатских экзаменов, выдан 6 июня 2022 г. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе». Справка об обучении №39/2022 от 15.11.2022 г., выданная ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», подтверждает сдачу кандидатского экзамена по специальности 1.5.6. Биотехнология.

В настоящее время соискатель работает в должности инженера в лаборатории таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов отдела микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Диссертация выполнена в лаборатории таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов отдела микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Научный руководитель – доктор биологических наук, доцент, **Садыкова Вера Сергеевна**, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией

таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов отдела микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Официальные оппоненты:

Манучарова Наталия Александровна, доктор биологических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет почвоведения, кафедра биологии почв, профессор;

Ревин Виктор Васильевич, доктор биологических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», декан факультета биотехнологии и биологии, заведующий кафедрой биотехнологии, биоинженерии и биохимии;

Александрова Алина Витальевна, доктор биологических наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», биологический факультет, кафедра микологии и альгологии, ведущий научный сотрудник,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 19 опубликованных научных работ, в том числе 8 работ по теме диссертации объемом 6,5 п.л., из них 5 статей (объемом 4,94 п.л.), опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.6. Биотехнология (биологические науки) и 1 патент РФ:

1. Kuvarina A.E., **Gavryushina I.A.**, Sykonnikov M.A., Efimenko T.A., Markelova N.N., Bilanenko E.N., Bondarenko S.A., Kokaeva L.Y., Timofeeva A.V., Serebryakova M.V., Barashkova A.S., Rogozhin E.A., Georgieva M.L., Sadykova V.S. Exploring Peptaibol's Profile, Antifungal and Antitumor Activity of Emericellipsin A of Emericellopsis Species from Soda and Saline Soils // *Molecules*. 2022. V. 27. № 5. P. 1736. doi: 10.3390/molecules27051736. IF(WoS): 4.412, SJR: 0.782, Q1. Вклад автора в печатных листах: (1.47/0.88) (здесь и далее в скобках приведен объем публикации в печатных листах и вклад автора в печатных листах).
2. Kuvarina A.E., **Gavryushina I.A.**, Kulko A.B., Ivanov I.A., Rogozhin E.A., Georgieva M.L., Sadykova V.S. The Emericellipsins A-E from an Alkalophilic Fungus Emericellopsis alkalina Show Potent Activity against Multi-drug-Resistant Pathogenic Fungi // *Journal of Fungi*. 2021. V.7. №2. P. 153. doi: 10.3390/jof7020153. IF (WoS): 4.621, SJR: 1.42, Q1 (1.49/1.04).
3. **Гаврюшина И. А.**, Георгиева М. Л., Куварина А. Е., Садыкова В. С. Пептаиболы как потенциальные антифунгальные и противоопухолевые антибиотики: современные исследования и перспективы (обзор) // *Прикладная биохимия и микробиология*.

2021. Т. 57, № 5. С. 432-440. doi:10.31857/S055510992105007X. IF(РИНЦ): 1,63 [Gavryushina I.A., Georgieva M.L., Kuvarina A.E., Sadykova V.S. Peptaibols as Potential Antifungal and Anticancer Antibiotics: Current and Foreseeable Development (Review) // Applied Biochemistry and Microbiology. 2021. V. 57, № 5. P. 556-563. doi: 10.1134/S0003683821050070. IF (WoS): 0.886, SJR: 0.25, Q4] (0.87/0.70).
4. Садыкова В.С., **Гаврюшина И.А.**, Куварина А.Е., Маркелова Н.Н., Седых Н.Г., Георгиева М.Л., Барашкова А.С., Рогожин Е.А. Антимикробная активность липопептида Эмерициллипсина А, выделенного из *Emericellopsis alkalina* в отношении биопленкообразующих бактерий // Прикладная биохимия и микробиология. 2020. Т. 56, № 3. С. 250-256. doi: 10.31857/S0555109920030101. IF(РИНЦ): 1,63 [Sadykova V.S., **Gavryushina I.A.**, Kuvarina A.E., Markelova N.N., Sedykh N.G., Georgieva M.L., Barashkova A.C., Rogozhin E.A. Antimicrobial Activity of the Lipopeptide Emericellipsin A Isolated from Emericellopsis alkalina against Biofilm-Forming Bacteria // Applied Biochemistry and Microbiology. 2020. V. 56, No 3. P. 292-297. doi: 10.1134/S0003683820030102. IF (WoS): 0.886, SJR: 0.25, Q4] (0.64/0.39).
5. Pigaleva M.A., Bulat M.V., Gromovykh T.I., **Gavryushina I.A.**, Lutsenko S.V., Gallyamov M.O., Novikov I.V., Buyanovskaya A.G., Kiselyova O.I. A new approach to purification of bacterial cellulose membranes: What happens to bacteria in supercritical media? // The Journal of Supercritical Fluids. 2019. V. 147. P. 59-69. doi:10.1016/j.supflu.2019.02.009. IF (WoS): 4.036, SJR: 1.055, Q1 (1.51/0.45).

Патент РФ:

Садыкова В.С., Рогожин Е.А., Баранова А.А., Георгиева М.Л., Биланенко Е.Н., **Гаврюшина И.А.**, Васильченко А.С. Способ получения противогрибкового антибиотика Эмерициллипсина А // Патент RU 2710377, МПК С07К5/23, С12Р21/00 ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе» (RU). – № 2019104723, Заявл. (20.02.2019); Опубл. (26.12.2019).

На диссертацию и автореферат поступило 7 дополнительных отзывов, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью в соответствующей отрасли науки и наличием публикаций в соответствующей сфере исследования. Манучарова Наталия Александровна является ведущим специалистом в области почвенной микробиологии. Ревин Виктор Васильевич является ведущим специалистом в области биотехнологии и технологий получения полимерных и композиционных материалов: микробных полисахаридов (декстрана, ксантана, левана, альгината, бактериальной целлюлозы), а также биокоспозиционных материалов.

Александрова Алина Витальевна является ведущим специалистом в области микологии, разнообразия и экологии микроскопических грибов.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований показано:

что образование антибиотиков не является штаммоспецифичным признаком, а количество накапливаемых эмерициллипсинов различается в зависимости от штамма – продуцента. Для 38 штаммов алкалофильных грибов рода *Emericellopsis* проведен анализ на способность образования антимикробных пептидов эмерициллипсинов.

Впервые выделены и охарактеризованы четыре новых антимикробных пептида эмерициллипсины (EmiB-E), установлена структура последовательностей аминокислотных остатков. Обнаружена дегидратированная форма основного компонента EmiA у близкородственных видов рода *Emericellopsis*: *E. cf. maritima* и *E. cf. terricola*.

Спектр антифунгальной активности и ее выраженность зависят от первичной структуры эмерициллипсинов и уменьшается от EmiA к EmiE. Ингибирующая активность EmiA против азолустойчивых патогенных изолятов *Aspergillus* spp., *Candida* spp. и *Cryptococcus* spp. проявляется на уровне антифунгального препарата амфотерицина В в диапазоне 0,25-2 мкг/мл. Кроме того, EmiA ингибирует формирование биопленок грамположительных бактерий из группы ESKAPE – клинически значимых возбудителей инфекционных заболеваний.

Цитотоксическая активность EmiA была обнаружена только в отношении опухолевых клеток колоректальной карциномы (HCT116). При концентрации пептида 1,0 мкг/мл эффективно снижается значение клеточного индекса (CI) и индуцируется апоптоз на клеточных линиях. На нормальные клеточные линии (постнатальные фибробласты человека) EmiA практически не оказывает токсического действия и не проявляет гемолитическую активность по отношению к эритроцитам человека.

Разработан лабораторный регламент для получения противогрибкового пептида EmiA в стационарных биотехнологических системах и на бактериальной целлюлозе. При росте на бактериальной целлюлозе увеличивается выход целевого компонента – EmiA в 1,7 раза в сравнении с поверхностным способом культивирования и в 2,3 раза в сравнении с глубинным культивированием.

Диссертационная работа Гаврюшиной И.А. соответствует пункту 2.1 Положения о присуждении учёных степеней в МГУ имени М.В.Ломоносова.

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. Способность к образованию эмерициллипсинов не является штаммоспецифичным признаком, характеризуется сходным профилем синтезируемых пептидов у разных штаммов *Emericellopsis alkalina* и близкородственных видов, выделенных из засоленных содовых почв. Накопление антимикробных пептидов происходит преимущественно в щелочных условиях.

2. Установлена структура для четырех новых EmiB-E, последовательности аминокислот в полипептидной цепи представляют собой гомологичные основному компоненту структуры с единичной заменой одной из аминокислот.

3. Доминирующий компонент – пептид EmiA обладает противогрибковым действием в отношении клинических изолятов патогенных грибов с множественной лекарственной устойчивостью. Ингибирующая активность EmiA против азолустойчивых патогенных изолятов *Aspergillus* spp., *Candida* spp. и *Cryptococcus* spp. проявляется на уровне антифунгального препарата амфотерицина В. Кроме того, EmiA ингибирует формирование биопленок грамположительных патогенных бактерий из группы ESKAPE.

На заседании 14.02.2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Гаврюшиной И.А. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.5.6. Биотехнология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета

д.б.н., проф.

Нетрусов А.И.

Ученый секретарь

диссертационного совета, к.б.н.

Костина Н.В.

14.02.2023 г.