

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Печниковой Евгении Викторовны
«Структура вируса штриховатой мозаики ячменя и гигантских
бактериофагов EL и Lin68 по данным крио электронной микроскопии»,
представленного на соискание степени кандидата биологических наук по
специальности 03.01.03 – «молекулярная биология»

Диссертационная работа Печниковой Е. В. Посвящена изучению структуры вирусов, капсиды которых обладающих различной симметрией на примере вируса штриховатой мозаики ячменя (ВШМЯ) со спиральной симметрией и гигантских бактериофагов EL и Lin68 — с икосаэдрической симметрией. Методом криоэлектронной микроскопии (современным, быстро развивающимся подходом к изучению структуры белка) были получены трехмерные структуры этих объектов, определены контакты между субъединицами белка оболочки у ВШМЯ, а также разработана методика детектирования белков, находящихся в плотном контакте с нуклеиновыми кислотами с помощью облучения повышенной дозой электронов.

Гигантские бактериофаги, в частности EL, phiKZ, Lin68, поражают патогенные бактерии вида *Pseudomonas aeruginosa*, которые вызывают тяжелые воспалительные заболевания человека и животных. В связи с устойчивостью этих бактерий к антибиотикам возрастает и интерес к фаговой терапии. Таким образом, знание структуры гигантских бактериофагов важно для понимания процесса их взаимодействия с патогенными бактериями.

Если о структуре икосаэдрических бактериофагов накоплено значительное количество структурной информации, полученной как методами рентгеноструктурного анализа, так и с помощью электронной микроскопии, то о структуре вирусов со спиральной симметрией, в частности, спиральных вирусов растений, данных гораздо меньше из-за трудностей в кристаллизации подобных вирусов. ВШМЯ принадлежит к роду *Hordeivirgus*, который включает в себя вирусы растений с сегментированным +РНК геномом, каждый из трех фрагментов которого упакован в отдельную частицу. Инфицирование ВШМЯ вызывает заболевания от легкой мозаики до летального некроза и приводят к потере до 20% урожая ячменя.

В настоящее время активно развивается направление нанотехнологии, основанное на использовании вирусных частиц в качестве биоплатформ (носителей). В частности, вирусные наночастицы используются для презентации биологических активных веществ. Следовательно, исследование структуры вирусов с различной симметрией, включая икосаздрические капсиды бактериофагов и спиральный ВШМЯ, является актуальной задачей молекулярной биологии и представляет интерес как с точки зрения фундаментальной вирусологии, так с точки зрения практической медицинской нанобиотехнологии.

На основании многочисленных экспериментов и расчетов в диссертационной работе Печниковой Е. В. был получен целый ряд новых интересных результатов, достоверность которых не вызывает сомнений. В работе с помощью метода крио электронной микроскопии (крио-ПЭМ) впервые были получены трехмерные структуры вирионов ВШМЯ с субнанометровым разрешением. Впервые обнаружена структурная гетерогенность частиц ВШМЯ и показано наличие двух типов частиц с различными параметрами спирали. Открыт новый латеральный гидрофобный контакт между субъединицами белка оболочки (БО) ВШМЯ. Также впервые исследованы с помощью крио-ПЭМ и гигантские ϕ KZ-подобные бактериофаги *P. aeruginosa* EL и Lin68. В их капсидах методом облучения повышенной дозой электронов обнаружены белковые внутренние тела, модифицирующие упаковку ДНК. Было показано, что размеры внутреннего тела коррелируют с размерами фагового генома.

Научная ценность диссертационной работы заключается в том, что были получены трехмерные структуры гигантских бактериофагов EL, Lin68 и вирионов ВШМЯ, кристаллическая структура которых была не известна. Полученные результаты и разработанные подходы могут быть применены при исследовании других вирусов, теоретических исследований в области строения белков, белок-белковых комплексов, как структурные предпосылки для моделирования, а также для практической работы по детекции и анализу наночастиц биологического происхождения и при создании вакцин с вирусными частицами в качестве носителя.

Диссертационная работа Печниковой Е.В. построена по традиционному плану. Она изложена на 138 страницах и содержит 48 рисунков и 1 таблицу. Диссертация состоит из общего введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, их обсуждения, выводов и

списка цитируемой литературы, включающего 223 источника.

Обзор литературы состоит из 4 разделов. В первом описывается группа гигантских phiKZ-подобные бактериофагов, их общая характеристика, происхождение, строение и организация генома. Во втором разделе описываются биологические свойства палочкообразных вирусов растений из рода *Hordeivirus* на примере ВШМЯ. В третьем разделе описываются теоретические основы методов электронной микроскопии и обработки изображений, используемых для исследования структуры биологических макромолекул. В четвертом разделе рассмотрены примеры применения данного метода к вирусам, схожим с объектами данной диссертации.

Обзор написан хорошо, позволяет получить достаточно полное представление о современном состоянии исследований, имеющих непосредственное отношение к теме диссертации. К достоинствам обзора следует отнести хорошую ориентированность автора на публикации самых последних лет.

Вторая глава описывает **Материалы и Методы**, которые автор использовал в работе. Содержание главы свидетельствует о применении автором самых современных методов и подходов, которые адекватны поставленным задачам, а также о большом объеме выполненной экспериментальной работы. Можно видеть, что автор владеет методами крио электронной микроскопии, необходимыми для решения задач настоящей работы по установлению структуры вирионов. Видно, что автор в совершенстве владеет и методами обработки и анализа изображений, а также моделирования по гомологии и анализу трехмерных структур. Описан довольно широкий спектр экспериментальных методов, которые автор применяет в своей экспериментальной работе, что говорит о хорошей методической подготовке диссертанта и позволяет быть уверенным в достоверности полученных им результатов. Методы изложены очень подробно и при необходимости могут быть воспроизведены квалифицированным специалистом в данной области науки.

Последующая глава **«Результаты»** содержит полученные в процессе исследований новые данные о строении гигантских бактериофагов EL, Lin68, а также ВШМЯ. Используя методику облучения образцов повышенной дозой электронов, автору удалось обнаружить и оценить размеры внутреннего тела у рассматриваемых бактериофагов. Был показано, что размер внутреннего тела

обратно пропорционален размеру генома у гигантских бактериофагов. При анализе изображений ВШМЯ была обнаружена структурная гетерогенность этого вируса. Удалось получить реконструкции 2 типов вирионов, которые отличаются по параметрам спирали. Было показано, что такая гетерогенность не связана с типом инкапсулируемой РНК. При интерпретации полученных структур в БО ВШМЯ была обнаружена петля, которая образует латеральный контакт с соседней субъединицей. Такой тип контакта ранее у палочкообразных вирусов описан не был. Также были определены и другие контакты между субъединицами БО, а также между БО и РНК.

В главе «Обсуждение результатов» приводится анализ полученных данных. В результате делается вывод о том, что фаг EL, не смотря на значительные отличия от phiKZ и Lin68, полное отсутствие гомологии ДНК, меньшие размеры генома и измененные структурные белки, обладает важной сходной структурной особенностью - внутренним телом, что определенно доказывает родство phiKZ-подобных фагов и EL. Общий план строения БО ВШМЯ хоть и похож на ВТМ имеет ряд особенностей: меньшее количество латеральных и аксиальных контактов между БО, наличие гидрофобного латерального контакта по средством петли, способность образовывать 2 типа вирионов. Выдвинуто предположение, что широкая частица ВШМЯ является промежуточной формой на пути между стабильной узкой частицей и полным отделением белка оболочки и высвобождением РНК.

Подводя итоги, следует отметить, что рецензируемая диссертационная работа представляет собой полноценное завершённое исследование, в котором получены новые интересные данные об особенностях молекулярной организации исследованных вирусов. Работа выполнена на высоком экспериментальном уровне с привлечением современных методов исследования.

Имеются некоторые замечания и вопросы. В обзоре литературы довольно много информации, не имеющей прямого отношения к основной теме работы – собственно структуре вирусов и методах их исследования. Важно было бы привести несколько подробных примеров того, как знания точной структуры вирионов позволяют их правильно и эффективно применить в прикладных задачах. Было бы важно привести уже опубликованные данные по созданию вакцин на базе вирусных частиц как носителей. Все экспериментальная часть работы, включая 16 рисунков, изложена всего на 20 страницах текста (около

половины из них занимают рисунки), что составляет около 15% от общего объема диссертации, притом как больше половины текста - литературный обзор. Хотелось бы более четкого и подробного описания и анализа полученных результатов. Не понятно, почему все сравнения структурных тонкостей ВШМЯ производятся только с ВТМ. Видимо, было бы интересно расширить эти сравнения и с представителями ряда других +РНК содержащих палочковидных фитовирусов. Обнаруженная в последовательности аминокислот белка оболочки ВШМЯ петля, обеспечивающая латеральный контакт, рассмотрена только на примере ВШМЯ (гордеивирусов) и ее отсутствии у тобамовирусов. При этом ничего не сказано о наличии или отсутствии подобных структур у других палочкообразных вирусов, как представителей групп в пределах рода *Virgaviridae*, к которому относятся упомянутые вирусы, так и палочковидных вирусов, принадлежащих к другим родам. В тексте не так много опечаток, но регулярно встречаются очевидные неточности. Такие, например, как понятное, но некорректное написание «Наибольшие отличия между ВШМЯ и ВТМ заключаются во вставках, присутствующих у ВШМЯ» (стр. 98) - очевидно, что речь идет о структуре БО вирусов, но в тексте этот «нюанс» игнорируется. Однако очевидно, что приведенные выше замечания не носят принципиальный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Материалы диссертации достаточно полно отражены в 11 публикациях. Основные результаты опубликованы в отечественной и международной периодической печати – в 3 статьях в журналах из списка, рекомендованного ВАК РФ: «*Virology*», «*Природа*» и «*Structure*», в 2 статьях в прочих журналах, а также доложены на российских и международных конференциях. Содержание автореферата полностью соответствует с основными положениями текста диссертации.

В целом работа Печниковой Е.В. представляет собой актуальное научно-квалификационное исследование, выполненное на хорошем техническом уровне с использованием самых современных методов и имеющее несомненную потенциальную востребованность и фундаментальную значимость. Диссертационная работа «Структура вируса штриховатой мозаики ячменя и гигантских бактериофагов EL и Lin68 по данным крио электронной микроскопии» удовлетворяет всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации от 24 сентября 2013г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор, Печникова Евгения Викторовна, заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «молекулярная биология».

Официальный оппонент:

Зав. Лаб. молекулярной диагностики, зав. Отделом международных научных связей Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН.

С.К. Завриев

Тел.: +7 (495) 335-15-11,

Эл. почта: szavriev@ibch.ru

(Адрес: 117997, Российская Федерация, Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10), www.ibch.ru,

тел. +7 (495) 335-01-00

Подпись д.б.н., профессора, члена-корреспондента РАН С.К. Завриева заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «Институт биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, доктор физ.-мат. Наук



В.А.Олейников

СВЕДЕНИЯ

Об официальных оппонентах по кандидатской диссертации Печниковой Евгении Викторовны “Структура вируса штриховатой мозаики ячменя и гигантских бактериофагов EL и Lin68 по данным криоэлектронной микроскопии” по специальности 03.01.03 – “Молекулярная биология”.

Фамилия, имя, отчество	Гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень, звание	Шифр специальности в совете	Основные научные труды
Завриев Сергей Кириакович	Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии имени академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, ведущий лабораторией молекулярной диагностики и отделом международных научных связей.	доктор биологических наук, профессор, чл.-корр. РАН	3.01.03 – “Молекулярная биология”	<p>1) Ryazantsev D. Y., Kvach M. V., Tsybulsky D. A., Prokhorenko I. A., Stepanova I. A., Martynenko Y. V., Gontarev S. V., Shmanai V. V., Zavriev S. K., Korshun V. A. Design of molecular beacons: 3' couple quenchers improve fluorogenic properties of a probe in real-time PCR assay.// <i>Analyst</i>. 2014. V. 139 (11). P. 2867–72.</p> <p>2) Rogozhin E. A., Ryazantsev D. Y., Grishin E. V., Egorov T. A., Zavriev S. K. Defense peptides from barnyard grass (<i>Echinochloa crusgalli</i> L.) seeds.// <i>Peptides</i>. 2012. V. 38 (1). P. 33–40</p> <p>3) Ryazantsev D. Y., Tsybulsky D. A., Prokhorenko I. A., Kvach M. V., Martynenko Y. V., Philipchenko P. M., Shmanai V. V., Korshun V. A., Zavriev S. K. Two-dye and one- or two-quencher DNA probes for real-time PCR assay: synthesis and comparison with a TaqMan™ probe.// <i>Analytical and bioanalytical chemistry</i>. 2012. V. 404 (1). P. 59–68.</p> <p>4) Ryazantsev D. Yu., Petrova E., Kalinina N. A., Valyakina T. I., Grishin E. V., Zavriev S. K. Application of supramolecular DNA-streptavidin complexes for ultrasensitive detection of several toxins by immunoprecipitation.// <i>Global J. Anal. Chem.</i> 2012. V. 3 (17)</p>

5) Стахеев А.А., Рязанцев Д.Ю., Завриев С.К.
Выявление новых генетических маркеров для
таксономической характеристики и идентификации
грибов рода *Fusarium*.// Биоорг. Хим. 2011. Т. 37. С.
662–671.

Заведующий лабораторией молекулярной диагностики
и отделом международных научных связей
Федерального государственного учреждения науки
«Институт биоорганической химии имени академиков
М. М.Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, д.б.н., профессор, чл.-корр. РАН
адрес: 117997, Российская Федерация, Москва, ГСП-2, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10
тел.: +7 903-799-10-27
email: szavriev@ibch.ru

Завриев С.К.

Подпись д.б.н., профессора С.К.Завриева заверяю
Ученый секретарь Федерального государственного
бюджетного учреждения науки

«Институт биоорганической химии имени академиков
М. М.Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН,
Д.ф.-м.н



Олейников Владимир Александрович

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Печниковой Евгении Викторовны «Структура вируса штриховатой мозаики ячменя и гигантских бактериофагов EL и Lin68 по данным крио электронной микроскопии», представленного на соискание степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «молекулярная биология»

Диссертационная работа Печниковой Е. В. посвящена изучению структур вируса штриховатой мозаики ячменя (ВШМЯ) и гигантских бактериофагов EL и Lin68. Для исследования данных структур был использован методом криоэлектронной микроскопии. В результате были получены трехмерные структуры данных объектов, определены контакты между субъединицами белка оболочки у ВШМЯ и была разработана методика обнаружения белков, находящихся в плотном контакте с нуклеиновыми кислотами с помощью облучения повышенной дозой электронов.

Актуальность темы диссертации

Гигантские phiKZ-подобные бактериофаги (в частности, EL, phiKZ и Lin68) паразитируют на патогенных бактериях *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих тяжелые воспалительные заболевания у человека и животных. Эти бактерии часто бывают устойчивы к антибиотикам, поэтому фаговая терапия является перспективным подходом к борьбе с данными микроорганизмами. Знание структуры гигантских бактериофагов важно для понимания их жизнедеятельности и процесса их взаимодействия с патогенными бактериями.

Вирус штриховатой мозаики ячменя (ВШМЯ) принадлежит к роду *Hordeivirus*. ВШМЯ вызывает заболевания у растений от легкой мозаики до летального некроза и приводят к потере до 20% урожая ячменя.

Перспективным является использование вирусных частиц в качестве носителей. В частности, вирусные наночастицы используются для доставки и презентации биологических активных веществ.

Следовательно, исследование структур бактериофагов и ВШМЯ, является актуальной задачей молекулярной биологии и представляет интерес как с практической, так и с фундаментальной точек зрения.

Достоверность и новизна результатов и выводов диссертационной работы.

Достоверность результатов, полученных Е.В. Печниковой в ходе диссертационной работы, не вызывает сомнения. В данной диссертационной работе впервые были получены трехмерные структуры вирионов ВШМЯ с субнанометровым разрешением. Впервые обнаружена структурная гетерогенность частиц ВШМЯ и показано наличие двух

видов частиц с различными параметрами спирали. Открыт новый латеральный гидрофобный контакт между субъединицами белка оболочки (БО) ВШМЯ. А также впервые исследованы с помощью крио-ПЭМ гигантские phiKZ-подобные бактериофаги EL и Lin68. Методом облучения повышенной дозой электронов в их капсидах были обнаружены белковые внутренние тела, размеры которых коррелируют с размерами фагового генома.

Ценность полученных в диссертационной работе результатов для науки и практики.

Научная ценность данной диссертационной работы заключается в том, что была получена информация о структуре гигантских бактериофагов EL, Lin68 и вирионов ВШМЯ. Полученные данные и разработанные методики могут быть применены при исследовании других растительных и бактериальных вирусов; для практической работы по анализу наночастиц биологического происхождения и при создании нового типа вакцин с вирусными частицами в качестве носителя.

Содержание диссертации

Диссертационная работа Печниковой Е.В. построена по традиционному плану. Она изложена на 138 страницах и содержит 48 рисунков и 1 таблицу. Диссертация состоит из общего введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, их обсуждения, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 223 ссылки, и благодарностей.

Обзор литературы состоит из 4 разделов. В первом разделе описывается группа гигантских phiKZ-подобные бактериофагов, их общая характеристика, происхождение, строение и организация генома. Во втором разделе описываются биологические свойства палочкообразных вирусов растений из рода *Hordeivirus* на примере ВШМЯ. В третьем разделе описываются теоретические основы методов электронной микроскопии и обработки изображений, используемых для исследования структуры биологических макромолекул. В четвертом разделе рассмотрены примеры применения данного метода к вирусам, схожим с объектами данной диссертации.

Обзор хорошо написан и позволяет понять современное состояние вопроса. К достоинствам обзора следует отнести хорошую ориентированность автора на публикации самых последних лет.

Вторая глава описывает **Материалы и Методы**, которые автор использовал в работе. Содержание главы свидетельствует о применении в данной диссертационной работе самых современных методов, которые адекватны поставленным задачам, а также о большом объеме выполненной экспериментальной работы. Можно видеть, что автор

владеет методами крио электронной микроскопии, необходимыми для решения задач настоящей работы по установлению структуры вирусов. Автор, по-видимому, в совершенстве владеет методами обработки и анализа изображений, а также моделирования по гомологии и анализа трехмерных структур. Методы изложены очень подробно и при необходимости могут быть воспроизведены специалистом в данной области науки.

Глава **«Результаты»** содержит полученные в результате исследований новые данные о строении гигантских бактериофагов EL, Lin68, а также ВШМЯ. С помощью облучения образцов бактериофагов повышенной дозой электронов, автору удалось обнаружить и определить размеры внутреннего тела бактериофагов. Было показано, что размер внутреннего тела обратно пропорционален размеру генома у гигантских бактериофагов. При анализе изображений ВШМЯ была обнаружена гетерогенность частиц этого вируса. Удалось получить реконструкции 2 типов вирионов, которые отличаются по параметрам спирали. Было показано, что такая гетерогенность не связана с типом инкапсулируемой РНК.

В главе **«Обсуждение результатов»** приводится анализ полученных данных. В результате делается вывод о том, что фаг EL, не смотря на значительные отличия от phiKZ и Lin68, полное отсутствие гомологии ДНК, меньшие размеры генома и измененные структурные белки, обладает важной сходной структурной особенностью - внутренним телом, что доказывает родство phiKZ-подобных фагов и EL. Общий план строения белка оболочки ВШМЯ хоть и похож на ВТМ имеет ряд особенностей: меньшее количество латеральных и аксиальных контактов между БО, наличие гидрофобного латерального контакта посредством петли, способность образовывать 2 типа вирионов.

Подводя итоги, следует отметить, что рецензируемая диссертационная работа представляет собой завершённое исследование, в котором получены новые интересные данные об особенностях молекулярной организации исследованных вирусов. Работа выполнена на высоком экспериментальном уровне, с использованием современных методов исследования. В целом, диссертация производит самое благоприятное впечатление: материал ее изложен очень логично, четким и ясным языком.

Имеются некоторые замечания и вопросы. По поводу получения контраста внутреннего тела бактериофагов при повышенной дозе облучения электронами: каким образом обеспечивается контраст, каков механизм его образования?

Влияние мутаций на сборку вирусных частиц ВШМЯ: замена на какие близкие аминокислотные остатки могла бы сохранить сборку вирусных частиц?

Опубликование результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертации достаточно полно отражены в 11 публикациях.

Основные результаты опубликованы в отечественной и международной периодической печати – в 3 статьях в журналах из списка, рекомендованного ВАК РФ: «Virology», «Природа» и «Structure», в 2 статьях в прочих журналах, а также доложены на 6 российских и международных конференциях.

Содержание автореферата

Предоставленный автореферат по содержанию полностью соответствует диссертации.

Заключение

В целом работа Печниковой Е.В. представляет собой актуальное научно-квалификационное исследование, выполненное на высоком техническом уровне с использованием самых современных методов и имеющее несомненную потенциальную востребованность и фундаментальную значимость. Диссертационная работа «Структура вируса штриховатой мозаики ячменя и гигантских бактериофагов EL и Lin68 по данным крио электронной микроскопии» удовлетворяет всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор, Печникова Евгения Викторовна, заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «молекулярная биология».

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией медицинских нанотехнологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», кандидат физико-математических наук,



Д. В. Клинов

Тел.:

Эл. Почта: klinov.dmitry@mail.ru

Адрес: 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а

www.niifhm.ru

Телефон/Факс: +7 (499) 246-4409

12.11.15

Подпись к.ф.-м.н. Д.В.Клинова заверяю
Начальник отдела кадров ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины Федерального
медико-биологического агентства



Н.А. Васильева

СВЕДЕНИЯ

Об официальных оппонентах по кандидатской диссертации Печниковой Евгении Викторовны “Структура вируса штриховатой мозаики ячменя и гигантских бактериофагов EL и Lin68 по данным криоэлектронной микроскопии” по специальности 03.01.03 – “Молекулярная биология”.

Фамилия, имя, отчество	Гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень, звание	Шифр специальности в совете	Основные научные труды
Клинов Дмитрий Владимирович	Российская Федерация	Заведующий лабораторией медицинских нанотехнологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»	Кандидат физико-математических наук	03.00.02 – “биофизика”	<p>1) Protopopova A.D, Barinov N.A, Klinov D.V. 62 Visualization of αC regions in fibrin network formation by high-resolution AFM.// J Biomol Struct Dyn. 2015. V. 33. P. 41.</p> <p>2) Protopopova A.D., Barinov N.A., Zavyalova E.G., Kopylov A.M., Sergienko V.I., Klinov D.V. Visualization of fibrinogen αC regions and their arrangement during fibrin network formation by high-resolution AFM.// Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015. V.13 (4), P. 570-579.</p> <p>3) Morozova O.V., Bakhvalova V.N., Potapova O.F., Grishechkin A.E., Isaeva E.I., Aldarov K.V., Klinov D.V., Vorovich M.F. Evaluation of immune response and protective effect of four vaccines against the tick-borne encephalitis virus.// Vaccine. 2014. V. 32 (25). P. 3101-3106.</p> <p>4) Багров Д.В., Прохоров В.В., Клинов Д.В., Агапов И.И., Яминский И.В., Богуш В.Г. Изучение ламелей рекомбинантного белка паутины методом атомно-силовой микроскопии.// Биофизика. 2011. Т. 56(1). С. 7-12.</p> <p>5) D. Klinov and S. Magonov, True molecular resolution in tapping-mode atomic force microscopy with high-resolution probes. Applied physics letters (APL), 2004,</p>

84 (14), 2697-2699

6) Dmitry V. Klinov, Irina V. Lagutina, Valery V. Prokhorov, Tatyana Neretina, Pavel P. Khil, Yuri. B. Lebedev, Dmitry I. Cherny, Victor V. Demin and Eugene D. Sverdlov, High resolution mapping DNAs by R-loop atomic force microscopy, Nucleic Acids Research, Vol.26, No 20, 1998, 4603-4610.

Заведующий лабораторией медицинских нанотехнологий
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Федеральный научно-клинический центр
физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»,
к.ф.-м.н

Клинов Д.В.

адрес: 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а
тел.:84992464519
email: klinov.dmitry@mail.ru

12.11.15

Подпись к.ф.-м.н. Д.В.Клинова заверяю:
Начальник отдела кадров ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины
Федерального медико-биологического агентства



Н.А. Васильева