

ОТЗЫВ

об автореферате диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук Салиной Елены Геннадьевны на тему:
«Транскриптомика *Mycobacterium tuberculosis* в состоянии покоя и подходы к
инактивации покоящихся клеток» по специальности 03.01.04 – «Биохимия».

Диссертация Елены Геннадьевны Салиной посвящена чрезвычайно актуальной проблеме биохимии и медицинской биохимии – изучению транскриптомов клеток *M. tuberculosis* при их переходе в состояние покоя и выходе из него, а также поиску потенциальных лекарственных препаратов, инактивирующих покоящиеся микобактерии. С этой целью был проведен полный анализ транскриптома клеток *M. tuberculosis* при переходе в состояние покоя и возвращении к активному росту.

Установлено, что покоящиеся «некультивируемые» клетки *M. tuberculosis* характеризуются существенным снижением уровня мРНК при сохранении небольшого количества транскриптов, среди которых наряду с белок-кодирующими имелись малые некодирующие РНК. Автор диссертации предлагает для стабильных транскриптов покоящихся бактериальных клеток термин «запасенные транскрипты». В частности, на поздней стадии покоя возрастает доля транскриптов генов, участвующих в экспрессии и функционировании рибосомальных белков, а также генов шаперонов и белков теплового шока. Эти транскрипты могут играть важную роль в реактивации «некультивируемых» форм микобактерий. С другой стороны, возможной функцией некоторых малых некодирующих РНК является замедление метаболизма клеток микобактерий при переходе к состоянию покоя.

Интересно, что на первом этапе реактивации покоящихся клеток *M. tuberculosis* стимулировалась транскрипция генов белков стрессового ответа, в том числе ферментов ответственных за утилизацию и репарацию окисленных белков. На этом этапе также резко усиливается транскрипция генов ферментов синтеза жирных и миколовых кислот. Такой скачкообразный рост транскрипции в клетках микобактерий после их переноса в полноценную среду был весьма образно назван «транскрипционным взрывом». На более поздних этапах реактивации в клетках *M. tuberculosis* стимулируется транскрипция генов ферментов, участвующих в дыхании и центральных метаболических путях.

Несомненным достижением диссертационной работы Салиной Е.Г. является разработка стратегии поиска соединений, обладающих эффективным бактерицидным действием в отношении «некультивируемых» форм *M. tuberculosis*. Эта стратегия основана на неселективной инактивации большого числа молекулярных мишеней в клетке патогена, в том числе благодаря их необратимой химической модификации. Показано, что этим критериям соответствуют производные гидроксипиридинтионов и тиенопиримидинов. Механизм действия производных гидроксипиридинтионов заключается в образовании липофильных комплексов Cu^{2+} , которые транспортируются в клетки микобактерий, где ионы меди высвобождаются в токсических концентрациях.

Механизм антимикобактериального действия производных тиенопиримидинов также очень интересен. Бактерицидный эффект этих соединений определяется нитрогруппой, при восстановлении которой с участием микотиолредуктазы (Rv2466c) высвобождается оксид азота (NO) и образуется интермедиат с высокореактивной сульфгидрильной (-SH) группой. Как известно, NO является чрезвычайно реакционноспособной молекулой с широким спектром биологического действия, в частности оксид азота нитрозилирует тиолы и другие биомолекулы. По обоснованному мнению автора, в результате вызванной NO модификации различных молекулярных мишеней в клетке микобактерий развивается окислительный стресс, повреждается ДНК и ингибируется дыхание.

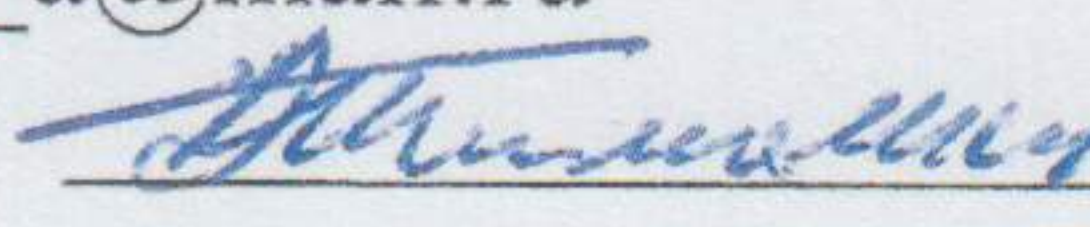
Автореферат вполне отражает суть диссертационного исследования, написан хорошим языком и прекрасно иллюстрирован. Выводы, сделанные соискателем на основании собственных экспериментальных результатов достаточно обоснованы и соответствуют цели и задачам диссертационной работы. Таким образом, исходя из автореферата можно заключить, что диссертация Салиной Е.Г. содержит решение фундаментальной научной задачи, связанной с изучением молекулярных механизмов перехода *M. tuberculosis* в покоящееся состояние и выходом из него, а также поиском новых эффективных противотуберкулезных соединений.

По актуальности, научной новизне, теоретической, практической значимости и достоверности результатов диссертация Салиной Елены Геннадьевны на тему «Транскриптомика *Mycobacterium tuberculosis* в состоянии покоя и подходы к инаktivации покоящихся клеток» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия.

Тимошин Александр Анатольевич,
ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химических методов исследования
НИИ экспериментальной кардиологии, ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктор биологических наук

Почтовый адрес: ул. 3-я Черепковская, д. 15А, Москва 121552, Россия

Телефон: +7 (495) 4147254 E-mail: timoshin_a_a@mail.ru

 А.А.Тимошин

Подпись в.н.с., д.б.н. А.А. Тимошина заверяю.

Ученый секретарь

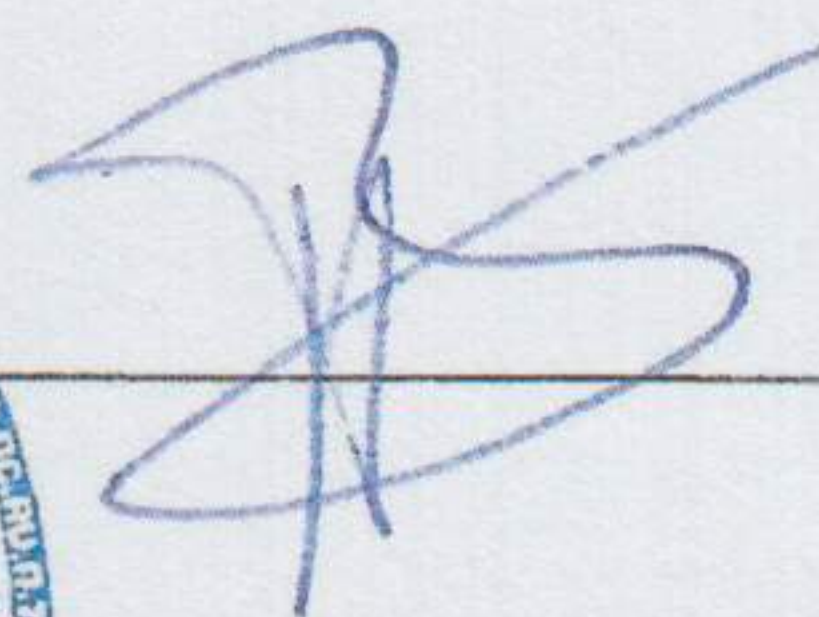
НИИ экспериментальной кардиологии

ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Минздрава России, доктор мед. наук

Тел.: +7(495) 4146340 E-mail: plekhanova@mail.ru





О.С.Плеханова

1 июня 2020г.