

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации МАРТИНИ Билли Александровны
**“Малые некодирующие РНК DrrS и Mcr11 *Mycobacterium tuberculosis* –
факторы взаимодействия “патоген-хозяин”**
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.4. Биохимия

Туберкулез – инфекционное заболевание, сопровождающее человечество с древнейших времен. Особенности патогенеза туберкулеза является многостадийность процесса, включающего инфицирование, диссеминацию, внутриклеточное персистирование возбудителя, манифестацию заболевания в одной из многочисленных клинических форм с различной локализацией основного поражения. Взаимодействие возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* и организма-хозяина обусловлено как восприимчивостью макроорганизма, так и генетикой патогена, причем вирулентные свойства бактерии имеют определяющую роль.

Изучение факторов вирулентности *M. tuberculosis* помимо фундаментального интереса имеет и практическое применение для разработки терапии туберкулеза нового типа. Подходы, направленные на нарушение взаимодействия патогена и организма-хозяина, привлекают особый интерес в последнее время в связи с нарастающей антибиотикорезистентностью, вплоть до появления клинических штаммов с тотальной устойчивости ко всем имеющимся антитуберкулезным препаратам.

Одним из аспектов патогенности возбудителя туберкулеза является его способность переносить различные виды физиологических стрессов и сохранять жизнеспособность в разных микроокружениях, таких как внутриклеточное персистирование в макрофагах, и при внеклеточном развитии гранулематозного поражения, диссеминации, образовании каверн. Помимо морфологических особенностей *M. tuberculosis*, таких как особо плотная воскообразная клеточная стенка и низкая скорость роста, важнейшую роль в адаптации патогена к человеку играет наличие разветвленных регуляторных сетей, действующих на всех уровнях реализации генетической информации: транскрипционном, трансляционном, посттрансляционном.

Регуляция экспрессии генов на уровне микро-РНК у *M. tuberculosis* меньше изучена по сравнению с классическими транскрипционными факторами или бикомпонентными системами, и ее роль в физиологии клетки еще только предстоит выяснить. Рассматриваемая диссертационная работа Мартины Б.А. представляет собой законченное исследование, отвечает на ряд сложных вопросов о роли микро-РНК и задает направление дальнейших исследований в области патогенеза туберкулеза.

Исследование Билли Александровны сконцентрировано на двух малых РНК, которые, как полагалось, связаны с вирулентностью *M. tuberculosis*, поскольку встречаются только у этого, патогенного для человека, вида микобактерий. Исследование было сопряжено с методическими сложностями, так как анализ фенотипа возбудителя с измененными факторами вирулентности можно провести только с использованием клеточных технологий культивирования макрофагов или подвергая заражению различные модельные организмы.

В процессе работы были получены делеционные мутанты возбудителя туберкулеза, исследован транскрипционный профиль штаммов с делециями и с сверхэкспрессией малых РНК DrrS и Mcr11. Были проанализированы изменения транскриптома макрофагов при заражении мутантными штаммами, а особенность течения такой аттенюированной инфекции была изучена в мышинной модели туберкулеза.

Было установлено, что данные микро-РНК влияют на взаимодействие «патоген-хозяин», изменяя как собственную транскрипцию патогена, так и транскрипцию макрофагов. Регуляция микро-РНК обуславливает выживаемость патогена, влияет на течение инфекции, модулируя иммунный ответ хозяина. Выяснено, что транскрипционный ответ, вызываемый в *M. tuberculosis*, связан с известными факторами дормантности, персистенности и фазовой вариации – DosR регулоном и системой утилизации глицерина.

Представленная работа обладает всеми достоинствами начиная с постановки задачи, и заканчивая прекрасными результатами, расширяющими наше понимание механизмов патогенеза туберкулеза. Работа проведена на высоком методическом уровне, соответствующем целям исследования.

По результатам исследования опубликовано пять статей, из них в четырех Мартини Б.А. является первым автором. Основные положения диссертации также были доложены в виде устных докладов на российских и международных конференциях. Результаты работы, изложенные в автореферате, сформулированы лаконично и написаны доступным языком. В целом автореферат производит положительное впечатление.

По актуальности цели и задач исследования, обоснованности выводов, научно-практической значимости результатов, а также общему уровню работа в полной мере соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Мартини Билли Александровна, без сомнения, заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – «Биохимия».

Зименков Данила Вадимович,
к.б.н., в.н.с. лаборатории технологий молекулярной диагностики
Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта
Российской академии наук (ИМБ РАН)



Подпись Зименкова Д. В. заверяю:

Бочаров Александр Анатольевич,
к.в.н., ученый секретарь
Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта
Российской академии наук (ИМБ РАН)

