

## Отзыв

на автореферат диссертации Ватлина Алексея Александровича «**Исследование генетических механизмов устойчивости и чувствительности штамма *Streptomyces fradiae* ATCC 19609 к олигомицину А и его производным**», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика.

Знание механизмов защищающих клетки от действия антибактериальных и токсических агентов, а также мишеней, на которые эти агенты действуют в живой клетке, облегчает создание новых лекарственных препаратов, таких как антибиотики и противоопухолевые препараты.

Одним из методов для выявления таких механизмов является получение мутантов, устойчивых к антибактериальным и токсическим агентам и определение полученных мутаций.

Представляемая к защите работа Ватлина А.А. посвящена поиску механизмов устойчивости к олигомицину А, препарату обладающим цитотоксическим действием в отношении опухолевых клеток и антибактериальным в отношении некоторых актинобактерий, в том числе вызывающих актиномикозы, применение которого в клинической практике, однако, затрудняет его токсичность. Основным механизмом действия олигомицина А на клетки считается ингибирование активности FoF1-АТФ-синтазы.

В качестве тестового организма для исследования был выбран штамм *Streptomyces fradiae* ATCC 19609. Отличительной особенностью этого микроорганизма является повышенная чувствительность к большинству известных антибиотиков, в том числе к олигомицину А, что делает его интересным и перспективным объектом для подобных исследований. Тот факт, что ранее не удалось получить мутантов *S. fradiae* ATCC 19609 устойчивых к этому антибиотику позволяет предположить наличие нескольких биомишеней для олигомицина А в этом организме.

В связи вышеупомянутыми трудностями, связанными с получением мутантов, устойчивых к олигомицину А, автором было предложено получать мутантов к химическим производным этого препарата, основываясь на предположении, что производные действуют на меньшее количество мишеней в клетке.

Действительно, в результате проведенных экспериментов были получены мутанты, устойчивые к двум производным олигомицина А, нитрон-олигомицину и (33S)-33-дезоксидезокси-33-тиоцианатоолигомицину. Мутации, обуславливающие повышение устойчивости, были определены с помощью полногеномного секвенирования. Кроме того, в результате проделанной автором работы был получен ряд важных результатов. В частности, в результате секвенирования генома *S. fradiae* ATCC 19609 был найден ряд последовательностей, гомологичных генам кодирующим устойчивость к антибиотикам у бактерий и показано отсутствие ряда других генов устойчивости, присутствующих у других микроорганизмов; показано, что одной из причин повышенной чувствительности *S. fradiae* ATCC 19609 к олигомицину А, является точечная замена в гене хеликазы IV в положении консервативном у многих микроорганизмов. Таким образом, показана важная роль хеликазы IV в формировании устойчивости к антибиотикам. Кроме того было показано, что один из механизмов устойчивости штамма *S. fradiae* ATCC 19609 к нитрон-олигомицину А обусловлен мутацией в

