

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Рудаковой Н.Н. «Экспрессия генов и структурно-функциональный анализ аминогликозидтрансфераз *Streptomyces rimosus*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика

Аминогликозиды на протяжении длительного времени остаются важным и широко применяемым в клинической практике классом антибактериальных препаратов. Однако эффективность применения этого и других основных классов антибиотиков угрожающе снижается в связи с распространением у клинически значимых микроорганизмов различных механизмов приобретенной антибиотикорезистентности. Наиболее распространенными механизмами устойчивости к аминогликозидам являются инактивация антибиотика различными аминогликозид-модифицирующими ферментами и модификация мишени, в том числе, за счет действия 16S рРНК метилтрансфераз. Распространение этих механизмов устойчивости обусловлено в значительной степени горизонтальной передачей генов соответствующих ферментов в составе мобильных генетических элементов. Важным природным резервуаром различных генов антибиотикорезистентности являются почвенные бактерии, прежде всего, актинобактерии рода *Streptomyces*. В связи с этим изучение свойств аминогликозид-модифицирующих ферментов, включая продуцируемые бактериями рода *Streptomyces*, имеет актуальное значение.

Диссертационное исследование, выполненное Рудаковой Натальей Николаевной, посвящено анализу экспрессии и функциональной активности аминогликозид-модифицирующих трансфераз (главным образом, аминогликозид-фосфотрансфераз) у представителей почвенных актинобактерий *Streptomyces rimosus*, оценке их участия в формировании устойчивости к аминогликозидным антибиотикам.

Научная новизна представленной диссертационной работы определяется главным образом следующими ее результатами:

- в штамме *S. rimosus* ATCC 10970 впервые идентифицирован и биохимически охарактеризован новый ген *aph(3'')-Id*, кодирующий стрептомицин фосфотрансферазу;
- впервые для аминогликозид-фосфотрансфераз была продемонстрирована способность фермента *Aph(3'')-Id*, подвергаться автофосфорилированию *in vitro*;
- кроме того, было показано, что обусловленный аминогликозид-фосфотрансферазой *aphSR2* уровень устойчивости к неомицину и гигромицину модулируется под влиянием серин-треониновой протеинкиназы *PkSR1*.

Полученные результаты расширяют представления о свойствах аминокликозид-фосфотрансфераз и значении стрептомицетов как природного резервуара генов лекарственной устойчивости.

Получение фермента Aph(3^{''})-Id, клонированного в штамме *E.coli*, его очистка из растворимой фракции в препаративном количестве, выполненные в рамках данной работы, позволили в дальнейшем провести рентгеноструктурный анализ кристаллизованного фермента в нативной форме и в комплексе со стрептомицином.

Следует отметить высокий методический уровень данной диссертационной работы, выполненной с применением спектра современных молекулярно-генетических, биохимических и биоинформатических методов.

По теме диссертации опубликован ряд научных работ, включая 5 статей в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень научных изданий, утвержденный ВАК РФ, и в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus.

Автореферат отражает основные данные и результаты, полученные в проведенном исследовании. Диссертационная работа Рудаковой Н.Н. «Экспрессия генов и структурно-функциональный анализ аминокликозидтрансфераз *Streptomyces rimosus*» является актуальным, завершенным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне, полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям. Автор Рудакова Н.Н. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

Шипулин Герман Александрович,

Заместитель генерального директора по научно-производственной деятельности
Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр стратегического
планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства
здравоохранения РФ (ФГБУ «ЦСП» Минздрава России)

119121, г. Москва, ул. Погодинская, д.10, стр.1

Телефон +7-926-800-12-96

E-mail: Shipulin@cspmz.ru

Подпись:



20.11.2019

Подпись Шипулина Германа Александровича заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «ЦСП» Минздрава России



М.А. Водянова