

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Марины Валерии Ивановны

«Новые аспекты действия антибиотиков, связывающихся с 50S субъединицей рибосом», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.5.3. Молекулярная биология.

Диссертационная работа Марины Валерии Ивановны посвящена исследованию механизмов действия антибиотиков терморубина и цистостина, связывающихся с 50S субъединицей рибосом, а также разработке нового метода для изучения влияния антибиотиков на отдельные этапы биосинтеза белка. В условиях растущей устойчивости бактерий к антибиотикам данное исследование представляет значительную научную и практическую ценность.

В работе впервые разработана система на основе BODIPY – простой, доступный и эффективный метод, позволяющий визуализировать короткие пептиды с разрешением до одной аминокислоты и анализировать влияние антибиотиков на различные этапы трансляции. С помощью этого метода автором подтверждено, что цистостин, подобно пуромицину, вызывает аборт трансляции, перенося на себя растущую полипептидную цепь.

Особого внимания заслуживает опровержение устоявшегося представления об антибиотике терморубин как ингибиторе инициации трансляции. С применением комплекса методов, включая криоэлектронную микроскопию, анализ toe-print и кинетические исследования, показано, что терморубин влияет на элонгацию и терминацию трансляции, дестабилизируя aa-тРНК в А-сайте рибосомы. Эти данные открывают возможности для направленной модификации терморубина с целью улучшения его растворимости и биологической активности.

Несмотря на ограниченный объем автореферата, в нём достаточно подробно изложены ключевые эксперименты, подтверждающие выводы работы, что свидетельствует о глубоком понимании автором методологии и тщательном подходе к интерпретации результатов.

Тем не менее, при прочтении автореферата возникли некоторые замечания и вопросы:

1. Присутствует немного опечаток и стилистических неточностей: «потенциальным кандидатом на использования», «гидроокисильную», «небольших по размеру гидроксильных групп», «pHД», «ЯМР_анализы», «получены кинетические данные, подтвержденные *in vitro* экспериментами» (кажется, что кинетические данные получены не *in vitro*), «может быть реализован в любой научной лаборатории» (представляется весьма категоричным). Нет пояснения/расшифровки toe-seq и МИК, хотя это не общеупотребимые сокращения. Очень часто автор использует английский порядок в словосочетаниях: *in vitro* трансляция, toe-print анализ и т.д., что, по всей видимости, связано с опытом публикаций автора в ведущих англоязычных журналах.
2. Характеристика цистостина как потенциального кандидата для клинических исследований в заключении основана главным образом на данных о его меньшей токсичности по сравнению с пуромицином. В связи с этим было бы интересно узнать какие-либо сведения о его эффективности *in vivo* или перспективах химической модификации, так как данные на рис. 7В свидетельствуют о его большей токсичности для линии HEK293Т по сравнению со штаммом *E.coli* Δ TolC.
3. Система на основе BODIPY качественно демонстрирует влияние на различные этапы трансляции. Обладает ли разработанный метод количественным потенциалом? Автор предполагает, что более длинные «MF4 и MF6 продукты образуются с меньшей эффективностью, чем M, MF, MF2, вероятно потому, что фенилаланин является лимитирующим компонентом в данной реакции и/или контекст кодонов играет важную

роль». Можно ли объяснить данный результат (рис. 2) тушением флуоресценции с удлинением пептидной цепи?

Указанные замечания не снижают высокой оценки проведённого исследования, которое является завершённым, методологически обоснованным и соответствует современным стандартам научной работы. Считаю, что диссертация Марины Валерии Ивановны соответствует критериям, определённым пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.5.3. Молекулярная биология.

Шепелев Никита Михайлович

17.11.2025

кандидат химических наук,

научный сотрудник

НИЛ химии белка

кафедры химии природных соединений

химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова