

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации И.А. ОСТЕРМАНА

“Поиск и изучение новых антибиотиков – ингибиторов синтеза белка”,

представленной на соискание ученой степени
доктора химических наук

Диссертация И.А. Остермана посвящена разработке и первым применениям совершенно нового метода поиска соединений, обладающих антибиотической активностью. У разработанного метода имеется уникальное свойство – в одном эксперименте он позволяет и обнаружить способность тестируемого соединения ингибировать рост бактерий, и выяснить, какой клеточный процесс при этом оказался нарушенным – трансляция или синтез ДНК (по активации SOS-ответа). Очевидно, что у разработанного метода имеются блестящие перспективы для применения в биомедицинских исследованиях, актуальность которых быстро возрастает с увеличением числа суперинфекций, не поддающихся лечению обычными антибиотиками. Неоспоримо и значение такой технологии для фундаментальной науки, поскольку её применение сразу определяет направление поиска механизмов ингибирования жизненно важных клеточных процессов.

Диссертационную работу И.А. Остермана выделяет, в первую очередь, большая «интеллектуальная наполненность» разработанного подхода к решению проблемы и, как следствие, оригинальность и изящество найденного решения. Кроме этого, не могу не отметить экспериментальное мастерство соискателя, проявившееся во всех разделах работы и особенно – в обнаружении ингибирования транслокации на рибосоме с помощью тупринтинга. В руках Ильи Андреевича этот сложный и капризный метод даёт превосходные по качеству и убедительности результаты. Сочетание этих черт привело к появлению интересной и замечательной по научному значению работы.

Весомость научного вклада диссертационной работы И.А. Остермана следует из трех основных достижений:

- (1) Разработан и воплощён в лабораторную практику оригинальный подход к поиску новых соединений, ингибирующих либо трансляцию, либо синтез ДНК;
- (2) С помощью этого подхода найдены два новых ингибитора трансляции в бактериях – клебсазолицин и амикумацин;
- (3) Определены механизмы действия мадумицина II, клебсазолицина и амикумацина. Механизм ингибирования трансляции амикумацином уникален и, по-видимому, не имеет описанных аналогов.

Это даёт право характеризовать работу Остермана как новый, уникальный и, безусловно, качественный вклад в развитие молекулярной биологии.

Ещё одна сильная сторона работы И.А. Остермана состоит в способности чётко излагать суть и формулировать выводы и предположения. Автореферат его диссертации написан ясным слогом, последовательность изложения логична, формулировки точны. Приведенные результаты позволяют с уверенностью говорить об обоснованности и точности выводов – экспериментальные данные интерпретируются корректно и строго.

На фоне высокого научного качества представленной к защите работы как-то неловко упоминать даже небольшие недостатки. Но я отважусь на это, а также задам несколько вопросов соискателю. Так, не очень понятно и оправдано отсутствие в

«Выводах» диссертации даже упоминания о SOS-ответе. А эта часть работы является важной и правильной. Диссертацию Ильи Андреевича украшает длинный ряд достижений, так что в данном случае без скромности (в качестве украшения) можно было бы и обойтись.

Вынужден также посетовать на недостаточное обсуждение одного из свойств разработанной в диссертации системы – генерации ложноотрицательных ответов (случаи с аминогликозидами и клиндамицином). Автор работы честно и настойчиво указывает на это свойство системы, но не рассматривает возможности того, что оно может оказаться кажущимся. Можно предположить, что индукция белка Katushka2S всё же происходит в ответ на замедление трансляции аминогликозидами, но по флуоресценции индукцию не обнаружить, поскольку синтезированный в присутствии антибиотиков белок не флуоресцирует из-за ошибок трансляции, индуцированных этими соединениями. Вполне может статься, что способность флуоресцировать у этого белка чрезвычайно чувствительна к мисридингу, и для его правильного сворачивания и созревания недопустим даже незначительный уровень ошибочного включения аминокислот. Если это предположение верно, то разработанная Остерманом и соавторами система окажется свободной и от ложноположительных, и от ложноотрицательных ответов.

Хотелось бы также выяснить, подавляет ли укороченный мутант клебсазолицина KLBA14K(1-14) бесклеточную систему трансляции. Без этих данных непонятно, почему мутант полностью перестал подавлять рост бактерий, не потеряв способности связываться с рибосомой (см. тупринтинг на рис.12).

Также не очень понятно, почему другой мутант этого же антибиотика, KLBS3A, перестал связываться с рибосомой. Если его способность к образованию азольных циклов (амидиновый цикл образоваться не может) не потеряна, то их связывание в рибосомном туннеле должно обеспечить детектируемое сродство мутанта к рибосоме, не наблюдаемое, однако, в опытах соискателя.

И, наконец, остаётся непонятной разница в индукции флуоресцентного репортера между клиндамицином и линкомицином. Эти молекулы отличаются друг от друга единственной деталью – заменой гидроксила на хлор. Очевидно, что разница в химической структуре не велика, а ингибирующая трансляцию активность этих антибиотиков схожа. В чём же причина различного действия этих соединений на систему обнаружения ингибиторов?

Вероятно, эти вопросы более подробно обсуждены в самой диссертации и, если они нашли отражение в докладе, отвечать на них не нужно, поскольку их наличие несколько не снижает качества представленной работы и мою оценку.

Подводя итог сказанному, я прихожу к заключению, что диссертация И.А. Остермана является незаурядным и выдающимся исследованием, как по научной значимости, так и по качеству исполнения. У меня нет сомнений в том, что диссертационная работа И.А. Остермана отвечает всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор достоин искомой степени доктора химических наук по специальностям 03.01.03 – молекулярная биология и 02.00.10 – биоорганическая химия.

09 ноября 2018 г.



В.А. Колб

д.б.н., директор Института белка РАН



Подпись
Иванов И.И.
Зав. канцелярией
Иванова И.И.