

ФМБА РОССИИ

Федеральное  
государственное бюджетное учреждение  
«Федеральный научно-клинический центр  
физико-химической медицины  
имени академика Ю.М. Лопухина  
Федерального медико-биологического  
агентства»  
(ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина  
ФМБА России)

119435, Москва, ул.Малая Пироговская, д.1А  
Тел. (499) 246-77-21 Факс (499) 246-44-09  
<http://www.rcpcm.org>, e-mail: [niifhm@fmbamail.ru](mailto:niifhm@fmbamail.ru)

18.10.2023 № 1623

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор  
ФГБУ ФНКЦ ФХМ  
им. Ю.М. Лопухина  
ФМБА России  
д.б.н., член-корр. РАН



М. А. Лагарькова

«18» октября 2023 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»  
(ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России)

на диссертационную работу **Григорова Артема Сергеевича** «РОЛЬ МАЛЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ РНК МИКОБАКТЕРИЙ В АДАПТАЦИИ К СТРЕССАМ», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология

#### Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Григорова А.С. посвящена исследованию роли малых некодирующих РНК (нкРНК) микобактерий. нкРНК играют ключевую роль в сложных процессах регуляции экспрессии бактериального генома. Для патогенных микобактерий, в частности, для *M. tuberculosis* показано участие нкРНК в адаптации к внутриклеточным стрессам. Изучение регуляторных РНК свободноживущих микобактерий важно для определения их экологической роли и понимания механизмов взаимодействия с другими микроорганизмами. В свою очередь объединение знаний может обеспечить более целостный взгляд на микобактериальную биологию и эволюцию, что повлияет и на поиск более оптимальных терапевтических стратегий. Таким образом, актуальность работы Артема Сергеевича не вызывает сомнений.

Раздел «обзор литературы» дает представление о нкРНК бактерий в целом. Отдельное внимание уделено рассмотрению нкРНК микобактерий и частным примерам.

Раздел «материалы и методы» содержит подробное и достаточное для воспроизведения описание используемых методов.

Раздел «результаты и обсуждение» представляется структурированным и законченным. Сначала автор приводит результаты влияния холодового стресса на *M. smegmatis*. Артем Сергеевич описывает обнаружение 43 цис-кодируемых и 13 транс-кодируемых регуляторных РНК *M. smegmatis*, которые могут принимать участие в адаптации стрессу; а также динамику адаптации транскриптома к низким температурам. В дальнейшем приводятся результаты исследования роли регуляторной РНК F6 у *M. smegmatis*. Автором, с использованием генно-инженерных конструкций, убедительно доказывается, что F6 принимает участие в адаптации к окислительному стрессу, а также в регуляции перехода в покоящееся состояние. В дальнейшем Артем Сергеевич демонстрирует роль MTS1338 *M. tuberculosis* в контексте адаптации к различным стрессам. В частности, демонстрируется роль MTS1338 в повышении выживания *M. tuberculosis* в условиях кислотного, нитрозативного и окислительного стрессов.

### **Замечания по содержанию диссертации**

Принципиальные замечания к работе отсутствуют.

Тем не менее есть ряд дополнений, которые сделали бы работу более понятной для читающего:

- 1) Обзор литературы начинается с описания подходов по поиску нкРНК, однако само определение малых РНК и описание механизмов их действия дается в главах ниже. Наверно, более понятным было бы описание непосредственных объектов исследования перед методами их поиска.
- 2) Во введении обзора литературы также недостаёт общего описания микобактерий с указанием на интересующие автора объекты: *M. tuberculosis* – как этиологического агента туберкулеза, *M. smegmatis* – как модельного микроорганизма.
- 3) Для описываемых нкРНК не хватает информации о локализации в геноме (позиции на референсных геномах).
- 4) Автором приводится информация о времени адаптации *M. smegmatis* к холодовому стрессу, однако результаты не сравниваются с кривыми роста бактерии без стресса, что было бы более наглядно.

### **Научная новизна исследования**

В работе Григорова А.С. впервые подробно проанализирован транскриптомный профиль *M. smegmatis* при холодовом стрессе: определены гены, участвующие в адаптации бактерии к низким температурам, расширена аннотация регуляторных РНК. Также впервые охарактеризован фенотип и транскриптом штамма *M. smegmatis* с делецией гена малой РНК F6: показано участие F6 в регуляции ответа на окислительный стресс и переход бактерии в состояние покоя. Для микобактерий туберкулеза определена последовательность молекулярных событий, приводящих к транскрипции регуляторной РНК MTS1338 в условиях заражения *ex vivo*. Также впервые показано, что гиперэкспрессия MTS1338 активирует транскрипцию ряда генов, способствующих выживанию бактерии *in vitro* в условиях, имитирующих макрофагальные стрессы.

### **Обоснованность и достоверность научных результатов и выводов диссертационной работы**

Работа выполнена на высоком экспериментальном уровне с использованием современных методов. Результаты экспериментов описаны подробно и последовательно. Достоверность результатов подтверждается публикациями и выступлениями на престижных отечественных и международных конференциях. Выводы, полученные в результате работы и обоснованные экспериментальными данными, соответствуют цели и задачам. Автореферат отражает основное содержание работы.

### **Научно-практическая значимость работы**

Диссертационная работа несет как теоретическую, так и практическую значимость. Результаты способствуют глубокому пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе жизненных процессов бактерий. На практике, работа открывает перспективы для дальнейшего изучения неcodирующих РНК *M. tuberculosis* в области диагностики и терапии туберкулеза.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа Григорова А.С. изложена на 162 страницах и включает разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы» и «Список литературы». Работа содержит 51 рисунок, 1 таблицу и 19 приложений; список литературы включает 189 наименований. По теме диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых журналах. Результаты доложены на 7 российских и международных школах и конференциях.

