

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Алферовой Веры Александровны «Структура и антибиотическая активность циклических липопептидов и поликетидов, продуцируемых стрептомицетами», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия

Диссертационная работа посвящена поиску новых природных соединений с явно выраженной антибиотической активностью. Источником этих соединений была выбрана культуральная жидкость, содержащая вторичные микробные метаболиты стрептомицетов.

В последнее время потребность медицины в новых антибактериальных и антифунгальных препаратах растет беспрецедентными темпами. По большей части это связано с появлением и распространением штаммов различных патогенов, устойчивых к большинству существующих антибиотиков. Широкое распространение антибиотикорезистентных патогенов ведет к тому, что часть лекарственных средств перестает работать, а для оставшихся требуется повышение дозировки, что, в свою очередь, приводит к увеличению частоты побочных эффектов. Как верно было замечено автором диссертации, одной из основных проблем является существенный риск возникновения гнойно-септических осложнений после проведения инвазивных операций. Именно в медицинских учреждениях появление резистентных штаммов идет быстрее всего, что особенно опасно при текущей эпидемиологической ситуации.

Таким образом, поиск антимикробных препаратов, действующих на новые мишени, является крайне актуальной задачей.

В рамках представленной соискателем работы был успешно решен ряд задач:

- Определен состав антибиотических вторичных микробных метаболитов ряда оригинальных штаммов-продуцентов рода *Streptomyces*.
- Структуры вторичных метаболитов установлены с помощью различных физико-химических методов анализа (1D и 2D ЯМР-спектроскопия, современные хроматографические методы, ESI HRMS, MS/MS FTICR и другие). В том числе, установлено, что антибиотик, продуцируемый стрептомицетом *S. griseorubens* INA 00887 и ранее известный как кристалломицин, на самом деле двухкомпонентный и состоит из аспартоцинов В и С.
- Исследован оригинальный штамм *Streptomyces* sp. ИНА-Ас-5812 ВКПМ Ас1980, продуцирующий макролидные антибиотики семейства ирумамицина и неизвестные ранее перспективные соединения пептидной природы с антибактериальной активностью, которые были названы автором диссертации гауземицинами.
- Помимо самого ирумамицина, был выделен известный антибиотик X14952В и неизвестный ранее изоирумамицин (изомер ирумамицина с уменьшенным размером макролактонного цикла). Кроме того, обнаружены необычные механизмы образования эпоксидного цикла и смещения двойной связи при биосинтезе вышеперечисленных антифунгальных макролидов
- В работе было выделено и описано два соединения из семейства гауземицинов. Обнаруженные особенности их структуры (редкие непротеиногенные аминокислоты, в том числе ранее не встречавшаяся в природных пептидах 2-амино-4-гидрокси-4-фенилбутановая кислота; гликозилирование тирозина арабинозой; большой экзоциклический фрагмент; отсутствие классического

кальций-связывающего мотива и др.) позволяют отнести их к новому классу пептидных антибиотиков.

- Проведен *in silico* анализ полногеномной последовательности штамма-продуцента, который позволил сделать ряд интересных с научной точки зрения предположений о биосинтезе гауземицинов (например, о том, что биосинтез 2-амино-4-гидрокси-4-фенилбутановой кислоты протекает через образование гомофенилаланина из фенилаланина). Выдвинутые предположения были проверены экспериментально *in vitro*.

Научная новизна и актуальность работы не вызывают сомнений. Отдельно хочется отметить, что помимо выделения и определения структуры найденных антибиотиков, было проведено обширное биологическое исследование их свойств – причем, определена как антифугальность, так и цитотоксичность. Так же заметна скрупулёзность соискателя и его внимание к деталям. Это хорошо видно в обсуждении компонентного состава флуоресцентных свойств гауземицинов.

Автореферат диссертации В. А. Алферовой информативен и дает полное представление о проделанной работе.

В качестве замечаний могу отметить следующее:

1. Излишне усложненные и громоздкие предложения заметно затрудняют восприятие текста. Особенно в тех случаях, когда в тексте присутствуют опечатки или необычные грамматические конструкции (например, стр. 9, 4 абзац, первое предложение; стр. 10, первый абзац после таблицы 2, первое предложение; стр. 20, первый абзац, последнее предложение).
2. Необычность структуры и механизма действия гауземицинов не является достаточным основанием для предположения об оригинальности молекулярной мишени.

Указанные замечания не являются критическими и не снижают общее впечатление от выполненной работы.

Диссертационная работа Алферовой Веры Александровны соответствует критериям, установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 № 1539), а сам диссертант, несомненно, заслуживает присвоения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 - биоорганическая химия.

Доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза
химического факультета МГУ им. Ломоносова,

кандидат химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия

Лозинская Наталья Александровна _____

Адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр.3,
МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет
Тел. +7-495-939-50-59, e-mail: orgchem413@yandex.ru

Подпись к.х.н. Лозинской Н.А. удостоверяю

Ларионова

