

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Пошихонцевой Вероники Юрьевны «Биосинтез макроциклического поликетиды такролимуса штаммами *Streptomyces tsukubaensis*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнология)

Диссертационная работа Пошихонцевой В.Ю. посвящена изучению биосинтеза поликетидного макролида такролимуса, широко применяемого в медицинской практике, штаммами *Streptomyces tsukubaensis* и разработке биотехнологии его получения. В работе предполагалось получение штамма с высокими и стабильными показателями по выходу такролимуса и создание на его основе биотехнологии производства данного макролида.

В ходе работы два новых продуцента такролимуса *Streptomyces* sp. ВКМ Ас2618Д и *Streptomyces* sp. Т60 были описаны до вида *Streptomyces tsukubaensis*. Показано, что штамм *S. tsukubaensis* ВКМ Ас-2618Д является более активным. Для него расшифрован полный геном, содержащий кластер генов биосинтеза такролимуса с полным набором генов. Внутри штамма описан и изучен морфологический вариант, позволяющий получать высокий выход такролимуса, отработана методика его длительного хранения. Исследовано влияние на выход такролимуса биомассы низших эукариотов, таких как дрожжи и мицелиальных грибы, а также сложных источников углерода – крахмалов разной структуры и молекулярного веса. Показано, что присутствие полимерных сорбентов в среде биосинтеза позволяет избежать нежелательной деструкции макролида культурой-продуцентом. Разработан и масштабирован до лабораторно-технологического уровня микробиологический способ получения такролимуса культурой *S. tsukubaensis* ВКМ Ас-2618Д и метод его выделения и очистки до показателей, соответствующих показателям современной фармакопеи. Полученные результаты могут быть использованы для создания промышленной технологии полного цикла производства фармацевтической субстанции такролимуса.

Получен патент на изобретение № RU2722699 «Штамм актиномицета *Streptomyces tsukubensis* – продуцент такролимуса и способ получения такролимуса» (авторы: В.Ю. Пошихонцева, В.В. Фокина, А.А. Шутов, М.В. Донова), что свидетельствует о высокой практической значимости работы.

Диссертационная работа выполнена с использованием как классических, так и современных методов микробиологии и биотехнологии. Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием корректных моделей. Результаты

опубликованы в 7 статьях в отечественных и зарубежных журналах, рекомендуемых ВАК РФ, доложены на отечественных и международных научных конференциях, что подтверждает достоверность полученных данных. Автореферат диссертации грамотно написан и хорошо иллюстрирован.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Пошехонцевой Вероники Юрьевны «Биосинтез макроциклического поликетиды такролимуса штаммами *Streptomyces tsukubaensis*» по актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, научно-методическому уровню, достоверности полученных результатов полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в редакции с изменениями, опубликованными в Постановлениях Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнология).

Старший научный сотрудник лаборатории  
«Новые химические технологии для медицины»  
кафедры химической энзимологии  
химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова  
кандидат химических наук



М.А. Кузнецов

