

ОТЗЫВ

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

Важным направлением биотехнологии является разработка методов производства медицинских препаратов, в частности, иммуносупрессоров, необходимых в лечении многих болезней. Одним из таких веществ является природный макроциклический поликетид такролимус, синтезируемый актиномицетами рода *Streptomyces*. Актуальность диссертационной работы В.Ю. Пошихонцевой несомненна, поскольку существует необходимость поиска и изучения новых микробных продуцентов такролимуса, а также разработки на их основе методов биосинтеза этого ценного метаболита. Целью работы являлось исследование особенностей биосинтеза такролимуса различными штаммами стрептомицетов для оптимизации его производства и очистки.

В.Ю. Пошихонцевой охарактеризованы два новых штамма стрептомицетов, синтезирующих такролимус и в качестве продуцента выбран один из них – *S. tsukubensis* ВКМ Ас-2618Д. Автором проанализирован геном этого штамма и выявлено наличие кластера генов биосинтеза такролимуса. Показано, что штамм-продуцент обладает фенотипической изменчивостью. В связи с этим разработаны критерии отбора и поддержания в стабильном состоянии диссоциантов с наибольшим уровнем биосинтеза нужного вещества. Автором показано, каким образом состав сред, на которых выращивали культуры стрептомицетов, может влиять на увеличение биосинтеза такролимуса. В частности, на синтез целевого продукта влияло использование высокомолекулярных крахмалов, а также внесение в среды различных фракций разрушенных клеток дрожжей и мицелиальных грибов. Использование полимерных сорбентов позволило решить проблему деградации такролимуса при длительном культивировании. В.Ю. Пошихонцевой разработан и масштабирован до лабораторно-технологического уровня способ биосинтеза такролимуса штаммом *S. tsukubensis* ВКМ Ас-2618Д, а также метод выделения и очистки целевого продукта до фармакопейной чистоты 99,8%.

Диссертационная работа В.Ю. Пошихонцевой отличается новизной и научной значимостью полученных данных. Автором использован широкий спектр современных методов биотехнологии, микробиологии, биохимии и генетики. Выводы подтверждены большим количеством экспериментов и их достоверность не вызывает сомнений. Материалы

диссертации опубликованы в журналах из списка ВАК и доложены на нескольких российских и международных конференциях. По объему экспериментальной работы, научной новизне и приоритетности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции от 1.10.2018), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Вероника Юрьевна Пошихонцева заслуживает присуждения искомой степени по специальности 03.01.06 (биотехнология, в том числе бионанотехнологии).

Старший научный сотрудник
лаборатории биотехнологии растений
Филиала Института биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
доктор биологических наук

Рукавцова Елена Борисовна

Подпись Рукавцовой Е.Б. заверяю:

Первый Заместитель директора

Филиала ИБХ РАН



Мещеряков Федор Алексеевич

Филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук

Адрес: 142290 г. Пущино Московской обл., Проспект Науки, д. 6

E-mail: bibch@bibch.ru

Тел.: 8-4967-73-37-49

26 апреля 2021 г.