

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Пошехонцевой Вероники Юрьевны
«БИОСИНТЕЗ МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПОЛИКЕТИДА ТАКРОЛИМУСА
ШТАММАМИ *STREPTOMYCES TSUKUBAENSIS*»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии)

Диссертация В.Ю. Пошехонцевой посвящена актуальной проблеме поиска и изучения новых микробных продуцентов одного из наиболее востребованных в медицинской практике иммуносупрессорных препаратов - такролимуса (FK-506), представляющего собой 23-членный макроциклический природный поликетид. Известно, что биосинтез такролимуса осуществляют штаммы актинобактерий рода *Streptomyces*. При биотехнологическом способе его получения наблюдается ряд проблем, препятствующих эффективному практическому получению препарата: низкий уровень биосинтетической активности и ее недостаточная стабильность у ряда штаммов-продуцентов; их выраженная диссоциация и фенотипическая изменчивость; окислительная деградация такролимуса на конечных этапах биосинтеза; образование нежелательных побочных продуктов, обуславливающее низкую эффективность процедуры выделения и очистки конечного продукта. Целью исследования В.Ю. Пошехонцевой являлось исследование особенностей биосинтеза такролимуса штаммами *Streptomyces* spp. и разработка эффективного биотехнологического способа его получения.

Среди результатов исследования, полученных автором, наиболее значимых с научной и научно-практической точки зрения, можно отметить такие как:

- охарактеризованы два новых такролимус-продуцирующих штамма стрептомицетов – *S. tsukubensis* ВКМ Ас-2618Д и *S. tsukubensis* Т60. Показано, что *S. tsukubensis* ВКМ Ас-2618Д является более активным продуцентом такролимуса. Расшифрован полный геном штамма, выявлено наличие кластера из 26 генов биосинтеза такролимуса;

- выявлен диссоциант штамма, обеспечивающий максимальный уровень продукции макролида, оптимизированы условия его поддержания в активном состоянии;

- впервые установлен эффект стимуляции биосинтеза такролимуса у стрептомицетов клетками низших эукариотов (дрожжей и мицелиальных грибов), содержащих в клеточной стенке глюканы, маннаны и хитин;

- показано, что добавление в среду полимерных сорбентов устраняет нежелательную деструкцию целевого поликетида при ферментации и облегчает процедуру его последующего выделения;

- впервые изучено влияние высоко- и низкомолекулярных крахмалов различной структуры на биосинтез такролимуса и найдены условия, обеспечивающие повышение его выхода в условиях периодического культивирования с подпиткой;

- разработан и масштабирован до лабораторно-технологического уровня способ микробиологического синтеза такролимуса, обеспечивающий выход целевого продукта до 775 мг/л; разработан метод выделения и очистки субстанции такролимуса с получением кристаллического продукта фармакопейной чистоты 99,8% с выходом более 50%, что значительно превосходит известные мировые аналоги.

По теме диссертационной работы опубликовано 18 печатных работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК и входящих в реферативную базу РИНЦ, международные реферативные базы по научным публикациям WoS и Scopus. Часть научно-технических решений защищена Патентом РФ 2722699.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, характеризуется целостностью и последовательностью проведенных исследований. Выводы

диссертационной работы обоснованы. Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание проделанной работы.

В целом, по актуальности темы, объему и методическому уровню выполненных исследований, новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Пошехонцевой В.Ю. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (ред. от 01.10.2018 г.), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

28.04.2021 г.

Доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории молекулярной
микробиологии и биотехнологии

Елена Генриховна Плотникова

«Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» («ИЭГМ УрО РАН») – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук.

614081, Пермь, ул. Голева, 13.
E-mail: info@iegm.ru; peg@iegm.ru
Телефоны: 8 (342)280 74 42; 8 (342)280 84 31

Подпись Е.Г. Плотниковой заверяю
Ученый секретарь «ИЭГМ УрО РАН»



Козлов С.В.