

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Закатаевой Наталии Павловны: «Применение стратегий

метаболической инженерии для генетического конструирования штаммов-продуцентов пуриновых производных на основе *Bacillus*», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.7

– генетика

Пуриновые нуклеотиды играют важную биологическую роль и являются одним из важных биотехнологических продуктов. Они применяются в пищевой промышленности как усилители вкуса. В медицине они применяются при лечении метаболического синдрома, лечения ожирения и резистентности к инсулину, профилактики диабета 2 типа, специфической индукции апоптоза в В-клетках; ослабления ишемии, ингибирования пролиферации раковых клеток, а также в качестве антиоксидантов и нейромедиаторов. Некоторые производные нуклеозидов используют в качестве сильнодействующих противовирусных препаратов и химиотерапевтических агентов. Потребность в промышленном производстве пуринов постоянно растет поэтому представляется важным разработка новых, более эффективных штаммов продуцентов пуриновых производных. Разработка и применение инженерных подходов к конструированию продуцентов кроме биологических трудностей имеет целый ряд юридических проблем, а именно исключение условных патогенов (например, *E. coli*), исключение использования внехромосомных элементов, например, плазмид и пр. Поэтому в качестве продуцентов в этой работе использованы *bacillus*. В настоящей работе разработан ряд процедур для создания штаммов-продуцентов. В частности, разработан удобный инструментарий для введения генетического материала в клетки *B. amyloliquefaciens* и получения немаркированных генетических модификаций хромосомы методами генной инженерии. Был проведен глубокий анализ метаболизма пуринов в *bacillus* и на основе этого анализа были выявлены ключевые гены метаболизма пуринов и изучена их регуляция. Были проведены модификации генома, расширяющие узкие места биосинтеза. Кроме того были выявлены гены, обеспечивающие конверсию и экспорт целевых продуктов, что положительно повлияло на эффективность полученных штаммов. Следует отметить широкий спектр использованных методов. Почти все эксперименты предварялись анализом геномов и последовательностей белков.

По работе есть пара замечаний. Работа посвящена метаболической инженерии *bacillus*, но при этом есть раздел, посвященный экспорту нуклеозидов из *E. coli*, что довольно странно,

поскольку клеточная стенка у этих организмов устроена принципиально по-разному, и, по-видимому, системы экспорта у *bacillus* и *E.coli* должны отличаться. При этом к содержанию раздела у меня претензий нет. Второе замечание касается использования лабораторного сленга. Например используется слово «сиквенс» вместо слова «последовательность».

Тем не менее работа выглядит весьма убедительно. По результатам исследования опубликовано достаточное количество статей и получено множество патентов. Считаю, что работа соответствует уровню докторской диссертации.

Согласен на включение в аттестационное дело и дальнейшую обработку моих персональных данных, необходимых для процедуры защиты диссертации Закатаевой Наталии Павловны, исходя из нормативных документов Правительства РФ, Минобрнауки РФ и ВАК при Минобрнауки РФ, в том числе на размещение их в сети Интернет на сайте ИОГен РАН, на сайте ВАК, в единой информационной системе.

Профессор Факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В.Ломоносова, доктор биологических наук, профессор



А.А.Миронов

9.11.2022
A.A.

