

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Казиевой Екатерины Дмитриевны
**«НОВЫЕ УСТОЙЧИВЫЕ К РЕТРОИНГИБИРОВАНИЮ МЕВАЛОНАТКИНАЗЫ,
УЛУЧШАЮЩИЕ ПРОДУКЦИЮ ИЗОПРЕНА КЛЕТКАМИ *PANTOEAE ANANATIS*»**
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 03.01.03 – «молекулярная биология»

Автореферат Екатерины Дмитриевны является цельным исследованием, в котором предлагается комплексное решение для создания высокоэффективного штамма-продуцента изопрена, что, несомненно, имеет практическое значения.

Решение каждой из поставленных задач является актуальным как в свете конструирования промышленной биоплатформы: поиск устойчивых к ретроингибированию ферментов с лучшими кинетическими параметрами, демонстрация их преимущества для продукции и обеспечение баланса ферментативных активностей используемого пути, - так и для фундаментальных исследований.

Ингибирование мевалонаткиназы нижестоящими метаболитами является важным механизмом регуляции биосинтеза изопреноидов для всех живых организмов, в том числе биосинтеза холестерина и гормонов у человека. На основании характеристики нескольких мевалонаткиназ из архей и сравнения их структур было предположено, какие мотивы могут определять чувствительность ферментов к ретроингибированию. Анализ генетического окружения генов, кодирующих чувствительные и устойчивые к ретроингибированию мевалонаткиназы, выявил интересную закономерность между локализацией гена и ингибированием соответствующего фермента.

В представленной работе был разработан оригинальный подход для обеспечения баланса активностей всех ферментов пути биосинтеза целевого продукта, который должен обеспечить сбалансированное усиление экспрессии генов гетерологичного пути при их одновременной интеграции в хромосому с последующим отбором оптимальных вариантов по продуцирующей способности. В своей работе Екатерина Дмитриевна, опираясь на разработанный ранее метод Dual In/Out, позволяющий многократно интегрировать протяженные фрагменты ДНК в заданное место хромосомы *E. coli* и *P. ananatis*, предлагает его модификацию значительно ускоряющую конструирование. Было показано, что эффективность интеграции, обеспечиваемая системой Dual In/Out, действительно является достаточной для одновременной интеграции нескольких плазмид. Более того, эффективность предложенного подхода подтверждена на примере штамма-продуцента изопрена *P. ananatis*.

Все разделы данной работы логически взаимосвязаны, положения подтверждены ссылками на научные исследования, отражающими современную точку зрения на исследуемую проблему, которые согласуются с полученными результатами.

Полагаю, диссертационная работа «Новые устойчивые к ретроингибированию мевалонаткиназы, улучшающие продукцию изопрена клетками *Pantoea ananatis*» является результатом хорошо спланированного и выполненного на высоком уровне исследования, которое соответствует требованиям, предъявляемым к научно-квалификационным работам, а ее автор, Казиева Екатерина Дмитриевна заслуживает присуждения искомой учёной степени.

Кандидат биологических наук
Руководитель группы генетической инженерии грибов,
Ведущий научный сотрудник
Федеральное государственное учреждение
«Федеральный исследовательский
Центр «Фундаментальные основы биотехнологии»
Российской академии наук»,
Институт Биоинженерии,
Адрес: 117312 Россия, Москва,
Пр-т 60-летия Октября д.7, корп.1
Тел. (499) 135-62-19;
e-mail: meldarov@mail.ru

М.А.Эльдаров

Подпись к.б.н. М.А.Эльдарова заверяю
Учёный секретарь НТС Институт Биоинженерии ФИЦ Биотехнологии РАН,
к.б.н. Н.Г.Степанова

Н.Г.Степанова