

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Агафонова Михаила Олеговича «Метилотрофные дрожжи *Ogataea polymorpha* и *O. parapolyomorpha*: молекулярно-генетическая модель для изучения секреции белков и гомеостаза ионов кальция», представленной на соискание степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

В автореферате диссертации Агафонова Михаила Олеговича представлено многостороннее исследование причин низкой эффективности секреции рекомбинантных белков клетками дрожжей *Ogataea polymorpha* и *O. parapolyomorpha*, включающее выявление генетических изменений, которые влияют на эти причины. Кроме того, в диссертации проведено исследование того, как такие генетические модификации влияют на физиологию клеток. Важным аспектом диссертации является выбор модельного объекта, поскольку дрожжи *O. polymorpha* и *O. parapolyomorpha* традиционно используются при создании промышленных штаммов-продуцентов рекомбинантных белков. Поэтому результаты данной работы могут быть применены при разработке промышленных технологий и при этом имеют существенное фундаментальное значение.

На начальном этапе диссертационного исследования были получены характеристики секреции модельного белка, в качестве которого выступил активатор плазминогена урокиназного типа. Было показано, что этот белок неэффективно секретируется клетками дрожжей, поскольку затруднено приобретение им нативной конформации при прохождении дрожжевого секреторного пути. Дальнейшее использование этой модели позволило автору выявить мутации в геноме дрожжей *O. polymorpha* и *O. parapolyomorpha*, влияющие на укладку белков в эндоплазматическом ретикулуме. Изучение влияния этих мутаций на физиологию клеток позволило автору утверждать, что особенно перспективными для практического использования являются мутации, специфически нарушающие гликозилирование белков в секреторном пути. В качестве пожелания можно указать, что было бы хорошо проверить, насколько эти мутации могут увеличивать эффективность секреции других чужеродных белков, для которых проблематично достичь высокой продуктивности в клетках дрожжей.

Поскольку ряд процессов в секреторном пути зависит от катионов кальция, отдельной, но логически связанной с другими, частью диссертации является изучение взаимодействия

