

## 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 ученой степени доктора биологических наук  
по специальности 1.5.4. Биохимия.

Метилотрофные дрожжи комплекса *Ogataea (Hansenula) polymorpha* имеют большое биотехнологическое значение и активно используются для промышленного получения различных рекомбинантных белков. Однако, отличия в секреторном аппарате дрожжей и млекопитающих приводят к тому, что многие секретируемые клетками млекопитающих белки принимают неправильную конформацию в клетках дрожжей. В этой связи, представленное исследование безусловно является актуальным. Диссертационная работа Агафонова Михаила Олеговича посвящена изучению механизмов, влияющих на секрецию чужеродных плохо секретируемых белков клетками дрожжей близкородственных видов *O. polymorpha* и *O. parapolyomorpha*.

На основе плохо секретируемого в клетках дрожжей белка человека uPA (активатор плазминогена урокиназного типа) автором была разработана модельная система, с помощью которой были изучены факторы, влияющие на укладку белков в секреторном пути *O. polymorpha* и *O. parapolyomorpha*, и выявлены мутации, нарушающие транспорт белков в вакуоль дрожжей. Впервые установлено, что низкая секреция uPA связана с дефектом укладки этого белка в эндоплазматическом ретикулуме дрожжей. Идентифицированы и детально охарактеризованы мутации, приводящие к увеличению секреции рекомбинантного белка uPA, которые могут быть использованы для создания промышленных штаммов-продуцентов дрожжей *O. polymorpha* и *O. parapolyomorpha*.

Все сделанные автором выводы экспериментально обоснованы, а содержание автореферата полностью отражено в публикациях. По результатам работы опубликовано 24 статьи, включая 21 статью в международных журналах, а также глава в книге.

Не вызывает сомнений, что представленная работа является оригинальным и законченным исследованием и соответствует всем требованиям ВАК предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. «Биохимия», а ее автор Агафонов Михаил Олегович безусловно заслуживает присуждения искомой степени.

Зав. лабораторией молекулярной генетики дрожжей,  
в ГосНИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов,  
НИЦ «Курчатовский институт»,  
доктор биол. наук

Е.С. Наумова

