

В диссертационный совет 24.1.213.01, созданный
на базе Тихоокеанского института
биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО
РАН

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Балабановой Ларисы Анатольевны «Геномный анализ морских гетеротрофных бактерий, продуцентов щелочных фосфатаз. Структура и свойства щелочной фосфатазы семейства PhoA», представленной на соискание
ученой степени доктора биологических наук по специальности
1.5.4 – Биохимия

В диссертационной работе Балабанова Л.А. развивает подход междисциплинарного исследования полного цикла: от поиска и описания природных продуцентов ферментов и вторичных метаболитов среди обширных таксономических групп морских бактерий Тихого океана до создания эффективных биотехнологических систем экспрессии рекомбинантных белков, исследования их свойств и разностороннего прикладного применения. Центральным объектом исследования выступает щелочная фосфатаза (ЩФ) — ключевой фермент фосфорного обмена, обладающий широким регуляторным и биотехнологическим потенциалом.

Представленные автором результаты доклинических испытаний рекомбинантной ЩФ *SmAP in vivo* на модели хронического колита у мышей демонстрируют выраженную противовоспалительную активность бактериальной ЩФ, сопоставимую с кишечной фосфатазой человека (IAP). Автору удалось показать снижение уровней лейкоцитов и провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови и тканях толстой кишки, а также описать метаболическое перепрограммирование клеток врожденного иммунитета и эпителия с переходом от гликолиза к окислительному фосфорилированию и последующему угнетению активности НАДФН-оксидаз, что ведет к купированию оксидативного стресса и восстановлению барьерной функции кишечника.

Описанный в работе сложный биохимический каскад выведен соискателем путем глубокого теоретического анализа современных литературных данных и передовых гипотез. Стоит отметить, что данные механизмы влияния ЩФ на внутриклеточный метаболизм клеток-мишеней сегодня находятся на переднем крае мировой науки и еще не имеют однозначного экспериментального подтверждения в мировой литературе.

Результаты этапа исследования *in planta*, посвященного гетерологической экспрессии *phoA* у трансгенного табака *Nicotiana tabacum*. Выявленная автором отрицательная регуляция транскрипции кальций-зависимой протеинкиназы CDPK и ее связь со снижением стрессоустойчивости при дефиците кальция — это глубокий общебиологический результат. Он наглядно демонстрирует фундаментальную взаимозависимость между кальциевым гомеостазом, фосфатным обменом и регуляцией окислительного стресса. Эти универсальные регуляторные механизмы защиты клеточного барьера и контроля уровней АФК/МДА обнаруживают удивительные параллели с процессами, происходящими в эпителиальных тканях млекопитающих, что открывает синергетические перспективы для сравнительной биохимии.

Фундамент этих прикладных частей заложен в масштабном сравнительно-геномном анализе 87 видов морских бактерий из коллекции КММ ТИБОХ. Автор описала новый род и вид *Rhodalgimonas zhirmunskyi* и создала веб-приложение Syntenome для анализа хромосомных генных кластеров. С его помощью была доказана локализация генов ЩФ (*phoA*, *phoD*, *phoX*, *phoA*) в кластерах мембранных НАДН-оксидоредуктаз, что объясняет роль ферментов в редокс-гомеостазе. На основе штамма *Cobetia amphilecti* КММ 296 получен высокоактивный рекомбинантный фермент *SmAP* (активность до 20 000 Ед/мг, каталитическая эффективность до 10⁷ М⁻¹·с⁻¹), исследована его холодовая адаптация

(лабильность «большой петли» 375–420). Фермент успешно апробирован в составе химерных белков с лектинами и порином OmpF для диагностики онкомаркеров и иерсиниозов, показал ингибирование линий рака молочной железы (T-47D, MDA-MB-231), а также послужил моделью для поиска ингибиторов, где был открыт морской 5-азаиндолный алкалоид гитаррин С (IC_{50} 8,5 мкМ).

Автор в своей работе ограничился объектами, характерными для биохимических исследований, однако несомненная практическая ценность диссертационной работы состоит в том, что методология исследования может быть расширена на появившиеся к настоящему моменту методы биологических исследований, предоставляющих большой набор экспериментальных данных: биохимия, морская микробиология, геномика, биотехнология и другие.

Ценность представленных результатов в автореферате и представленные выводы в целом оставляют положительное впечатление о проделанной научной работе. В качестве пожелания к дальнейшему развитию тематики, автору следовало бы дополнить анализ клеточного инфильтрата методом проточной цитометрии, которая на сегодняшний день является золотым стандартом при оценке локального иммунного ответа при экспериментальном колите.

Таким образом, на основании автореферата следует считать, что диссертационная работа Балабановой Ларисы Анатольевны на тему: «Геномный анализ морских гетеротрофных бактерий, продуцентов щелочных фосфатаз. Структура и свойства щелочной фосфатазы семейства PhoA», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной проблемы, имеющей важное значение для биохимии – описан новый род альфа-протеобактерии, переклассифицированы виды *C. amphilecti*, *Cobetia marina*, *Pseudoalteromonas distincta*, пангеномный анализ показал высокую внутривидовую гетерогенность.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов, диссертационное исследование полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2023 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к докторской диссертации, а ее автор Балабанова Лариса Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. — Биохимия.

Даю свое согласие Тихоокеанскому институту биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН на обработку и хранение моих персональных данных в целях оформления и рассмотрения диссертационного дела Балабановой Ларисы Анатольевны.

17 ИЮН 2026

Главный научный сотрудник Лаборатории биологических испытаний Филиала ГНЦ ИБХ РАН, Доктор биологических наук (специальность 3.3.6)

Дьяченко Игорь Александрович

Дата:

Подпись заверяю

СПЕЦИАЛИСТ ОТДЕЛА
КАДРОВ



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (Филиал ГНЦ ИБХ РАН), 142290, г. Пущино, Московская область, проспект Науки, 6, Телефон: +7 (495) 625-23-42, +7 (4967) 73-37-49, Факс: +7 (4967) 33-05-27, E-mail: fibkh@bibch.ru.