2021

НАУКОВІ ПРАЦІ
НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Том 27 № 2

Журнал
«Наукові праці Національного університету харчових технологій»
видається з 1938 року

КИЇВ ✧ НУХТ ✧ 2021

UDC 663/664

Articles with the results of fundamental theoretical developments and applied research in the field of technical and economic sciences are published in this journal. The scripts of articles are reviewed beforehand by leading specialists of corresponding branch.

The journal was designed for professors, tutors, scientists, post-graduates, students of higher education establishments and executives of the food industry.

Journal "Scientific Works of National University of Food Technologies" is included into the list of professional editions of Ukraine of technical (specialties — 121, 126, 133, 141, 144, 151, 162, 181) and economic sciences (specialties — 051, 073, 075), category "B" (Decree of MES of Ukraine # 975 from July 11, 2019), where the results of dissertations for scientific degrees of PhD and candidate of science can be published.

The Journal "Scientific Works of National University of Food Technologies" is indexed by the following scientometric databases:

- EBSCOhost
- Google Scholar

The Journal is recommended for publication of research results by the Ministry of Science and Higher Education of Poland.

Editorial office address:

National University of
Food Technologies
Volodymyrska str., 68,
building B, room 412
01601 Kyiv, Ukraine

Recommended for publication by the Academic Council of the National University of Food Technologies. Minutes of meeting # 9 from 29th of April, 2021

© NUFT, 2021

УДК 663/664

У журналі публікуються статті за результатами фундаментальних теоретичних розробок і прикладних досліджень у галузі технічних та економічних наук. Рукописи статей попередньо рецензуються провідними спеціалістами відповідної галузі.

Для викладачів, наукових працівників, аспірантів, докторантів і студентів вищих навчальних закладів, керівників підприємств харчової промисловості.

Журнал «Наукові праці Національного університету харчових технологій» включено в перелік наукових фахових видань України з технічних (спеціальності — 121, 126, 133, 141, 144, 151, 162, 181) та економічних наук (спеціальності — 051, 073, 075), категорія «Б» (Наказ МОН України № 975 від 11.07.2019), в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Журнал «Наукові праці Національного університету харчових технологій» індексується такими наукометричними базами:

- EBSCOhost
- Google Scholar

Журнал рекомендовано Міністерством науки і вищої освіти Польщі для публікації результатів наукових досліджень.

Адреса редакції:

Національний університет
харчових технологій
вул. Володимирська, 68,
корпус Б, к. 412,
м. Київ, 01601

Рекомендовано вченою радою Національного університету харчових технологій.
Протокол № 9 від 29 квітня 2021 року

© НУХТ, 2021

Редакційна колегія

Склад редакційної колегії журналу
«Наукові праці Національного університету харчових технологій»

Головний редактор **Editor-in-Chief**	
Олександр Шевченко **Olexander Shevchenko**	д-р техн. наук, проф., Україна Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Відповідальний секретар **Accountable secretary**	
Анастасія Шевченко **Anastasiia Shevchenko**	канд. техн. наук, доц., Україна Ph. D., As. Prof., National University of Food Technologies, Ukraine

Члени редакційної колегії:

Агота Гєдре Райшене **Agota Giedre Raisiene**	д-р екон. наук, Литва Ph. D. Hab., Lithuanian Institute of Agrarian Economics, Lithuania
Атанаска Тенєва **Atanaska Teneva**	д-р екон. наук, доц., Болгарія Ph. D. Hab., As. Prof., University of Food Technolodgies, Bulgaria
Анатолій Заїнчковський **Anatoly Zainchkovskiy**	д-р екон. наук, проф., Україна Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Анатолій Ладанюк **Anatoly Ladanyuk**	д-р техн. наук, проф., Україна Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Андрій Маринін **Andrii Marynin**	канд. техн. наук, ст. наук. сп., Україна Ph. D., As. Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Браян Мак Кенна **Brian McKenna**	д-р техн. наук, проф., Ірландія Ph. D. Hab., Prof., University College Dublin, Ireland
Валерій Мирончук **Valerii Myronchuk**	д-р техн. наук, проф., Україна Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Василь Кишенько **Vasyl Kyshenko**	канд. техн. наук, проф., Україна Ph. D., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Василь Пасічний **Vasyl Pasichnyi**	д-р техн. наук, проф., Україна Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
В'ячеслав Іващук **Vyacheslav Ivaschuk**	д-р техн. наук, проф., Україна Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Віктор Стабніков **Viktor Stabnikov**	д-р техн. наук, проф., Україна Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Володимир Зав'ялов **Volodymyr Zavialov**	д-р техн. наук, проф., Україна Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Володимир Іванов **Volodymyr Ivanov**	д-р біол. наук, проф., Україна Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine

Галина Колісник	д-р екон. наук, проф., Україна
Halyna Kolisnyk	Ph. D. Hab., Prof., Uzhhorod National University, Ukraine
Галина Поліщук	д-р техн. наук, проф., Україна
Halyna Polishchuk	Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Герхард Шльонінг	д-р техн. наук, Австрія
Gerhard Schleining	Ph. D. Hab., Prof., University of Natural Resources, Austria
Дайва Лескаускайте	д-р техн. наук, проф., Литва
Daiva Leskauskaite	Ph. D. Hab., Prof., Kaunas University of Technology, Lithuania
Ірина Штулер	д-р екон. наук, проф., Україна
Iryna Shtuler	Ph. D. Hab., Prof., National academy of management
Кристина Сильва	д-р техн. наук, проф., Португалія
Cristina L.M. Silva	Ph. D. Hab., Prof., University de Catolica, Portuguesa
Лада Ширінян	д-р екон. наук, проф., Україна
Lada Shirinyan	Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Лариса Арсеньєва	д-р техн. наук, проф., Україна
Larisa Arsenyeva	Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Наталія Луцька	канд. техн. наук, доц., Україна
Nataliia Lutska	Ph. D., As. Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Олександр Бутнік-Сіверський	д-р екон. наук, проф., Україна
Oleksandr Butnik-Siverskyi	Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Олександр Гавва	д-р техн. наук, проф., Україна
Oleksandr Gavva	Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Олександр Кургаєв	д-р техн. наук, проф., Україна
Oleksandr Kurgaev	Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Олена Дерев'янко	д-р екон. наук, проф., Україна
Olena Derevianko	Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Олена Стабнікова	канд. техн. наук, доц., Україна
Olena Stabnikova	Ph. D. As., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Паола Піттіа	д-р техн. наук, проф., Італія
Paola Pittia	Ph. D. Hab., Prof., University of Teramo, Italy
Володимир Ковбаса	д-р техн. наук, проф., Україна
Volodymyr Kovbasa	Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Світлана Бондаренко	д-р хім. наук, проф., Україна
Svitlana Bondarenko	Ph. D. Hab., Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Світлана Літвинчук	канд. техн. наук, доц., Україна
Svitlana Litvynchuk	Ph. D., As. Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Сергій Чумаченко	д-р техн. наук, ст. наук. сп., Україна
Serhii Chumachenko	Ph. D. Hab., As. Prof., National University of Food Technologies, Ukraine
Хууб Леліевельд	д-р наук, проф., Нідерланди
Huub Lelieveld	Ph. D. Hab., Prof., President of the Global Harmonization Initiatives, the Netherlands

ЗМІСТ

Біотехнології

Скроцька О. І., Потапенко В. В., Красінько В. О. Отримання практично цінних сполук з використанням рекомбінантних дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. Частина 2: синтез органічних кислот, білків, ферментів та інших сполук 7

Пирог Т. П., Зварич А. О. Післяврожайна обробка фруктів і овочів для подовження терміну їх зберігання 21

Економіка, менеджмент і маркетинг

Кундєєва Г. О. Застосування матричного методу в управлінні: мікроекономічний рівень 34

Скопенко Н. С., Євсєєва-Северина І. В. Комп'ютеризація економічних розрахунків в управлінні 46

Драган О. І. Wellbeing-технології — новий напрямок у розвитку менеджменту персоналу компаній харчової галузі 55

Рибачук-Ярова Т. В., Тюха І. В., Дунда С. П. Управління ефективністю операційної діяльності підприємств-виробників ігристих вин в умовах зростання імпорту 65

Страшинська Л. В., Шеремет О. О. Удосконалення нормативно-правової бази м'ясопереробних підприємств як чинник управління якістю продукції 74

Механічна та електрична інженерія

Штепа В. М., Козирь О. В., Алексєєвський Д. Г., Заєць Н. А., Роговик А. В. Комбінування озонування, ультрафіолетового опромінення та внесення перекису водню в процесах водоочистки 83

Харченко Є. І., Чорний В. М. Порівняння методів визначення еквівалентного діаметра сипких матеріалів 91

Шевченко О. Ю., Соколенко А. І., Максименко І. Ф., Васильківський К. В. Фазові переходи 100

Харчові технології

Дорохович В. В., Долюк М. Ю., Лукаш К. Р. Визначення можливості та доцільності застосування мальтитолу і борошна амаранту в технології цукрового печива 111

Пасічний В. М., Гащук О. І., Москалюк О. Є., Гуралевич А. Я. Удосконалення технології ковбасних виробів з використанням білково-жирової емульсії на основі курячого жиру 121

Холобцева І. П., Серік М. Л., Самохвалова О. В. Вплив добавки білково-мінеральної на властивості клейковини борошна пшеничного 129

Сімахіна Г. О. Отримання концентратів біофлавоноїдів із лікарської сировини 140

CONTENTS

Biotechnologies

Skrotska O., Potapenko V., Krasinko V. Obtaining practically valuable compounds using recombinant yeast *Saccharomyces cerevisiae*. Part 2: synthesis of organic acids, proteins, enzymes and other compounds 7

Pirog T., Zvarych A. Post-harvest treatment of fruits and vegetables to extend their shelf life 21

Economy, Management and Marketing

Kundieieva G. Application of matrix method in management: microeconomic level 34

Skopenko N., Yevsieieva-Severyna I. Computerization of economic calculations in management 46

Dragan O. Wellbeing-technologies — new direction in the development of personnel management of the companies of food industry 55

Rybachuk-Iarova T., Tiukha I., Dunda S. Management of efficiency of operational activity of enterprises-producers of sparkling wines in the conditions of growth of imports 65

Strashynska L., Sheremet O. Improvement of the regulatory legal basis of meat processing enterprises as a factor of product quality management 74

Mechanical and Electrical Engineering

Shtepa V., Kozyr A., Alekseevskiy D., Zaiets N., Rohovyk A. Combination of ozonization, ultraviolet radiation and hydrogen peroxide introduction in water treatment processes 83

Kharchenko Y., Chorniy V. Comparison of methods for determining the equivalent diameter of bulk materials 91

Shevchenko O., Sokolenko A., Maksymenko I., Vasylkivsky K. Phase transitions 100

Food Technologies

Dorohovych V., Doliuk M., Lukash K. The possibility and feasibility to use maltitol and amaranth flour in sugar cookies technology 111

Pasichnyi V., Haschuk O., Moskalyuk O., Huralevych A. Improvement of sausage products technology using protein-fat emulsion based on chicken fat 121

Kholobtseva I., Serik M., Samohvalova O. Effect of protein-mineral additive on the properties of wheat flour gluten 129

Simakhina G. Obtaining biophlavonoid concentrates from medicinal raw materials 140

Попова Н. В., Мисюра Т. Г., Ляпкало В. С. Розроблення компонентного складу яблучно-вишневого соку з оцінкою показників якості і безпечності 148 *Popova N., Mysiura T., Liapkalo V.* Development of the component composition of apple-cherry juice with evaluation of quality and safety indicators

Ковра Ю. В., Станкевич Г. М., Єгорова А. В. Вплив вкрай низькочастотної електромагнітної обробки на мікробіологічні показники зерна пшениці 162 *Kovra Yu., Stankevich G., Yegorova A.* Influence of the extremely low-frequency electromagnetic treatment on microbiological indices of wheat grain

Белінська К. О., Фалендиш Н. О. Підвищення харчової цінності продуктів для дитячого харчування з дотриманням вимог нутриціології 170 *Belinska K., Falendysh N.* Increasing the nutritional value of products for infants according to the requirements of nutritiology

Шевченко А. О. Вплив порошку топінамбуру на мікробіологічні та біохімічні процеси в тісті при виготовленні хлібобулочних виробів 181 *Shevchenko A.* Influence of artichoke powder on microbiological and biochemical processes in the dough in the process of manufacturing bakery products

Корольчук І. М., Ющенко Н. М., Кочубей-Литвиненко О. В., Кузьмик У. Г. Вивчення впливу прянощів на ступінь використання білка в технології м'яких сирів з козиного молока 187 *Korolchuk I., Yushchenko N., Kochubey-Litvinenko O., Kuzmyk U.* Study of the influence of spices on the degree of use of protein in the technology of soft cheese from goat's milk

Дзюба Н. А., Олійник М. І., Тележенко Л. М., Колесніченко С. Л. Вплив біомодифікації на зміну морфологічної структури колагеновмісної рибної сировини 197 *Dzyuba N., Oliinyk M., Telezhenko L., Kolesnichenko S.* Influence of biomodification on change of morphological structure of collagen-containing fish raw materials

УДК 579.66:663.12

OBTAINING PRACTICALLY VALUABLE COMPOUNDS USING RECOMBINANT YEAST *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*. PART 2: SYNTHESIS OF ORGANIC ACIDS, PROTEINS, ENZYMES AND OTHER COMPOUNDS

O. Skrotska, V. Potapenko, V. Krasinko
National University of Food Technologies

Key words:
Saccharomyces cerevisiae
Recombinant yeasts
Organic acids
Proteins
Enzymes

Article history:
Received 02.03.2021
Received in revised form 16.03.2021
Accepted 30.03.2021

Corresponding author:
O. Skrotska
E-mail:
npnuht@ukr.net

ABSTRACT

The yeast *Saccharomyces cerevisiae* is traditionally widely used in industry, and is also a popular subject of scientific research, particularly in the fields of molecular biology and genetics. Recently, the prospects for the use of these microorganisms have significantly expanded in connection with the creation of recombinant *S. cerevisiae* strains — producers of biologically active substances. The choice of these yeasts as recipients is defined by the fact that they are well-studied, non-pathogenic and, due to the peculiarities of the secretion system, are very convenient for the expression of heterologous proteins and other biologically active compounds, which makes it possible to design recombinant strains that secrete products of foreign gene translation into the culture medium. Therefore, the purpose of this review is to continue the analysis of modern scientific sources to assess the current state and prospects for the practical use of recombinant yeast strains *S. cerevisiae* for obtaining practically valuable metabolites.

Most of the works using genetically modified *S. cerevisiae* strains focus on the problems of achieving oversynthesis of heterologous proteins. The review analyzes the latest achievements in the direction of modification and improvement of *S. cerevisiae* yeast strains — producers of enzymes, in particular, cellobiose dehydrogenase, dextranase, wax synthase, lipase, and laccase enzymatic complexes, which find wide application in various fields of human activity, along with other proteins, most of which are used for pharmaceutical purposes.

Significant advances in the use of recombinant *Saccharomycetes* for the preparation of biologically active compounds are explained by the relative ease of their cultivation on standard inexpensive media. The review presents data on the use of recombinant *S. cerevisiae* strains for the production of organic acids (succinic, fumaric, 3-hydroxypropionic, D- and L-lactic, n-coumaric, itaconic, muconic), carotenoids, and numerous other practically valuable compounds.

DOI: 10.24263/2225-2924-2021-27-2-3

ОТРИМАННЯ ПРАКТИЧНО ЦІННИХ СПОЛУК З ВИКОРИСТАННЯМ РЕКОМБІНАНТНИХ ДРІЖДЖІВ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*. ЧАСТИНА 2: СИНТЕЗ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ, БІЛКІВ, ФЕРМЕНТІВ ТА ІНШИХ СПОЛУК

О. І. Скроцька, В. В. Потапенко, В. О. Красінько
Національний університет харчових технологій

Дріжджі Saccharomyces cerevisiae традиційно широко використовуються в промисловості, а також є популярним об'єктом наукових досліджень, зокрема в галузі молекулярної біології та генетики. Останнім часом перспективи застосування цих мікроорганізмів значно розширилися у зв'язку зі створенням рекомбінантних штамів S. cerevisiae — продуцентів біологічно активних речовин. Вибір зазначених дріжджів як реципієнтів обумовлений тим, що вони добре вивчені, непатогенні і, завдяки особливостям системи секреції, дуже зручні для експресії гетерологічних протеїнів та інших біологічно активних сполук, що дає змогу конструювати рекомбінантні штами, які виділяють продукти трансляції чужорідних генів у культуральну рідину.

У дослідженнях генетично змінених штамів S. cerevisiae акцентується увага на проблемах досягнення надсинтезу гетерологічних білків. В огляді проаналізовано останні досягнення в напрямку модифікації й удосконалення штамів дріжджів S. cerevisiae — продуцентів ферментів, зокрема целобіозодегідрогенази, декстранази, віск-синтази, ліпазного та лаказного ферментативних комплексів, які знаходять все ширше застосування у найрізноманітніших галузях людської діяльності, а також й інших білків, велика частина яких має фармацевтичне призначення.

Значні успіхи у використанні рекомбінантних дріжджів-сахароміцетів для одержання біологічно активних сполук пояснюються відносною простотою їх культивування на стандартних недорогих середовищах. В огляді наведено дані щодо використання рекомбінантних штамів S. cerevisiae для одержання органічних кислот (бурштинової, фумарової, 3-гідрогсіпропіонової, D- та L-молочної, п-кумарової, ітаконової, муконової), каротиноїдів та ряду інших практично цінних сполук.

Ключові слова: *Saccharomyces cerevisiae, рекомбінантні дріжджі, органічні кислоти, білки, ферменти.*

Постановка проблеми. Дріжджі тисячоліттями використовуються для отримання продуктів харчування, але з розвитком методів генної інженерії промислове значення цих мікроорганізмів вийшло за рамки їх традиційного застосування.

Хлібопекарські дріжджі *Saccharomyces cerevisiae* є одними з найбільш повно охарактеризованих одноклітинних організмів. Саме їх найчастіше і використовують як еукаріотичну платформу для отримання рекомбінантних сполук. Адже,

на відміну від традиційної прокаріотичної системи експресії гетерологічних білків на основі *Escherichia coli*, клітини *S. cerevisiae* не синтезують пірогенів чи ендотоксинів, вони стійкі до низьких значень pH та високого осмотичного тиску, а також мають систему посттрансляційної модифікації білків (Lian, Mishra & Zhao, 2018).

У нашому попередньому огляді був зроблений аналіз наукової літератури останніх років щодо отримання етанолу, бутанолу та ізобутанолу з використанням генетично модифікованих клітин *S. cerevisiae* (Потапенко & Скроцька, 2020).

Метою ж цієї **статті** є огляд іноземних публікацій, що стосуються можливостей використання рекомбінантних дріжджів *S. cerevisiae* для отримання органічних кислот, ферментів, фармацевтичних білків, каротиноїдів та інших промислово важливих сполук.

Викладення основних результатів дослідження. *Органічні кислоти.* Їх широко використовують у різних галузях промисловості: в хімічній як сировину для органічного синтезу; у харчовій як консерванти, стабілізатори, антиоксиданти та ароматизатори; у фармацевтичній для синтезу лікарських препаратів; у косметичній для отримання ароматичних речовин. Нині органічні кислоти одержують за допомогою хімічного, ферментативного і мікробного синтезу. Продуцентами органічних кислот, одержаних методами біотехнології, є міцеліальні гриби, бактерії і дріжджі. Серед останніх досить перспективними є сахароміцети (табл. 1), оскільки вони стійкі до дії інгібіторів і витримують низькі значення pH.

Таблиця 1. **Біосинтез органічних кислот генетично модифікованими дріжджами *Saccharomyces cerevisiae***

Штам	Умови біосинтезу	Концентрація кислоти, г/л	Джерело
1	2	3	4
Бурштинова кислота			
AH22ura3Dsdh2Dsdh1Didh1Didp1	t = 30°C, 168 год, 150 об/хв, pH = 4	3,62	Raab A. M., Gebhardt G., Bolotina N., Weuster-Botz D., Lang C., 2010
PMCFfg	t = 30°C, 120 год, 200 об/хв, pH = 3,8	13	Yan D. та ін., 2014
Фумарова кислота			
FMME-002Δ FUM1 + ↑ RoPYC	t = 30°C, 96 год, 200 об/хв, pH = 5	1,67	Xu G. та ін., 2012
FMME-001 ↑ PYC2 + ↑ RoMDH	t = 30°C, 24 год, 200 об/хв, pH = 5,5	3,18	Xu G., Liu L., Chen J., 2012
FMME004-6	t = 30°C, 96 год, 200 об/хв, pH = 5,5	5,64	Xu G., Chen X., Liu L., Jiang L., 2013
3-гідроксипропіонова кислота			
HPY11	t = 30°C, 72 год, 180 об/хв	0,463	Chen Y., Bao J., Kim I. K., Siewers V., Nielsen J., 2014
ST687	t = 30°C, 100 год, 250 об/хв, pH = 5	9,8	Kildegaard K. R. та ін., 2016
SCE-R2-200	t = 30°C, 80 год, 250 об/хв, pH = 5	13,7	Borodina I. та ін., 2015

Продовження таблиці 1

1	2	3	4
D-молочна кислота			
YPH499 / dPdA3-34 / DLDH / 1-18	t = 30°C, 22 год, 150 об/хв, pH = 7	60,3	Yamada R., Wakita K., Mitsui R., Ogino H., 2017
JHY5730	t = 30°C, 55 год, 170 об/хв, pH = 3,5	82,6	Baek S. H. та ін., 2017
JHY5330	t = 30°C, 51 год, 170 об/хв	112	Baek S. H., Kwon E. Y., Kim Y. H., Hahn J. S., 2016
L-молочна кислота			
SP7	t = 30°C, 30 год, 80 об/хв, pH = 3,5	117	Lee J. Y., Kang C. D., Lee S. H., Park Y. K., Cho K. M., 2015
n-кумарова кислота			
ARO1-ARO2 ST4067	t = 30°C, 72 год, 250 об/хв	2	Rodriguez A., Kildegaard K. R., Li M., Borodina I., Nielsen J., 2015
Ітаконова кислота			
Δade3 Δbna2 Δtes1	t = 30°C, 72 год	0,168	Blazeck J. та ін., 2014
Муконова кислота			
MuA12	t = 30°C, 48 год, 225 об/хв	0,141	Curran K. A., Leavitt J. M., Karim A. S., Alper H. S., 2013

Бурштинова кислота використовується в харчовій промисловості, а також як прекурсор для синтезу поліефірів, смол, барвників і фармацевтичних препаратів. Завданням метаболічної інженерії *S. cerevisiae* для ефективного синтезу бурштинової кислоти є блокування шляху утворення спирту, а також розробка швидких і ефективних метаболічних шляхів, які зв'язують гліколіз із циклом трикарбонових кислот (Franco-Duarte та ін., 2017).

Фумарову кислоту використовують у реакціях полімеризації та етерифікації; у медицині — при лікуванні псоріазу; у тваринництві — як добавку до корму великої рогатої худоби, що призводить до зменшення викидів метану. При конструюванні *S. cerevisiae*, здатних до продукції фумарової кислоти, використовують дві метаболічні стратегії: прямий та зворотній цикл трикарбонових кислот. Китайськими вченими сконструйовано штам дріжджів, в клітини якого було введено гени, що кодують сукцинат-фумаратний транспортер і піруваткарбоксилазу. Це призвело до збільшення синтезу фумарової кислоти на 46% (Xu та ін., 2012).

За допомогою 3-гідроксипропіонової кислоти отримують акрилову та малонову кислоти, 1,3-пропандіол, біодеградабельні поліефіри та інші практично цінні сполуки. Біосинтез 3-гідроксипропіонової кислоти може відбуватись через такі проміжні продукти як гліцерин, лактат, малоніл-КоА або β-аланін. Так, створено штам *S. cerevisiae* SCE-R2-200, в клітини якого введено ген β-аланін-піруват-амінотрансферази *Bacillus cereus*. Показано, що клітини штаму SCE-R2-200 здатні до синтезу 3-гідроксипропіонової кислоти при низьких значеннях pH (3,5), що знижує ймовірність бактеріального інфікування в процесі біосинтезу, а також

зменшує загальні витрати на процес культивування, оскільки відпадає необхідність у стадії нейтралізації (Borodina та ін., 2015).

Ітаконова кислота використовується для виробництва полімерів, зокрема поліітаконової кислоти, а також таких хімічних сполук, як стирен, 2-метил-1,4-бутандіол та 3-метитетрагідрофуран. Blazeck зі співавтор. для конструювання дріжджового продуцента ітаконової кислоти застосували такі підходи: видалення генів цитоплазматичної С1-тетрагідрофолат синтази, триптофан 2,3-диоксигенази, пероксисомальної ацил-КоА тіоестерази; введення гену декарбоксилази цисаконітової кислоти *Aspergillus terreus*; культивування за високої густині клітин (Blazeck та ін., 2014).

L-молочна кислота є мономером полімолочної кислоти, яку використовують для отримання біопластику. Немодифіковані *S. cerevisiae* не здатні до продукції L-молочної кислоти, але, через їх стійкість до дії кислот, проводяться спроби генетичної модифікації цих клітин з метою отримання ефективних продуцентів (Lee, Kang, Lee, Park & Cho, 2015). D-молочну кислоту також використовують для отримання полімолочної кислоти. При цьому обидва вказані оптичні ізомери необхідні для отримання біодеградабельної полімолочної кислоти з покращеними характеристиками (Baek, Kwon, Kim & Hahn, 2016).

Ферменти. Клітини *S. cerevisiae* модифікують з метою отримання практично цінних ферментів (табл. 2). Так, целобіозодегідрогенази (Е.С. 1.1.99.18) володіють специфічністю до β-1,4-зв'язаних дисахаридів, що дає змогу використовувати їх у біосенсорах, біоремедіації або у біокаталізі. Для створення рекомбінантних сахароміцетів Blazic зі співавт. виділили ген целобіозодегідрогенази (*cdh*) із *Phanerochaete chrysosporium* та вперше показали можливість його успішної гетерологічної експресії у клітинах *S. cerevisiae* InvSC1. Автори сконструювали та описали різні рекомбінантні штами сахароміцетів. При цьому найактивнішими виявились три штами — M65S, S137 N и M685V (Blazic та ін., 2019).

Таблиця 2. **Ферменти, що синтезуються рекомбінантними сахароміцетами**

Фермент	Штам *S. cerevisiae*	Активність*, од/мл	Молекулярна маса, кДа	Джерело
Целобіозодегідрогеназа	S137 N	0,04	120—150	Blazic M. та ін., 2019
Ліпаза	FDS101	14	38	Darvishi F., 2012
Декстраназа	XD03	58,45	63	Liu J. та ін., 2020
Лаказа III	TYEGLAC3-1	1,17	д. н. н.	Jeong Y. S. та ін., 2019
	BY2777	0,045	70—120	Iimura Y., Sonoki T., Habe H., 2018
Лаказа Gr2	4A9	0,6	д. н. н.	Kwiatos N. та ін., 2020
Віск-синтаза	H1246	д. н. н.	57	Shalini T., Martin A., 2020
Кутиназа	ScTEF1	29,7	29	Zhang J. та ін., 2017

Примітка: * — активність у супернатанті; д.н.н. — дані не наведені.

Ліпази (E.C. 3.1.1.3) знайшли застосування у харчовій, легкій та косметичній промисловості, медицині, сільському господарстві. Їх використовують у процесі виробництва біодизелю, для гідролізу натуральних олій і жирів. Ліпази залишаються активним при низьких температурах (4°C) і pH 3-4. Дріжджі *S. cerevisiae* не продукують позаклітинні ліпази і не здатні споживати ліпідні субстрати. Тому ген ліпази (*Lip2*) *Yarrowia lipolytica* був введений у клітини сахароміцетів. При цьому отримано рекомбінантний штам *S. cerevisiae* FDS101, клітини якого можна культивувати на таких субстратах, як оливкова олія та інших ліпідовмісних джерелах вуглецю (Darvishi, 2012).

Декстраназу (E.C. 3.2.1.11) широко використовують у харчовій промисловості під час виробництва цукру. Цей процес, зазвичай, вимагає високих температур, тому існує потреба в термостабільних ферментах. Створено штам *S. cerevisiae* XD03, в клітини якого введено ген α-декстранази *Chaetomium gracile*. Показано, що рекомбінантна декстраназа є стабільною у діапазоні pH від 4 до 6 та температурі до 60°C (Liu та ін., 2020).

Лакази (E.C. 1.10.3.2) використовують кисень як кінцевий акцептор електронів і каталізують відновлення кисню до води, що супроводжується окисненням ряду ароматичних сполук, таких як дифеноли, монофеноли й ароматичні аміни. Ці ферменти використовують у процесах делігніфікації, для очищення стічних вод, у харчовій біотехнології, для біоремедіації забруднениими токсичними речовинами об'єктів довкілля, а також у ферментних біосенсорах. Мікроорганізми можуть продукувати кілька типів лаказ, серед яких лаказа III типу синтезується у великих кількостях (Preethi та ін., 2020).

Рекомбінантні клітини *S. cerevisiae* TYEGLAC3-1 містять ген лакази *lac*3, що був виділений із міцеліальних грибів *Cryphonectria parasitica*. При цьому гетерологічна експресія цього ферменту негативно впливала на синтез біомаси дріжджів, відповідно і його активність була низькою. Здійснивши оптимізацію параметрів культивування (t = 25°C, перемішування — 100 об/хв, pH = 3,5), вдалося збільшити активність лакази і культуральній рідині у 56 разів (Jeong та ін., 2019).

У клітини штаму *S. cerevisiae* BY2777 був введений ген лакази *cvl3 Trametes versicolor*. При цьому спостерігався синтез високоглікозильованої рекомбінантної лакази з нижчою спорідненістю до субстрату, ніж у нативної. Такі властивості рекомбінантного ферменту, як термостабільність і оптимум дії pH, залишились без змін. Щодо молекулярної маси, то для рекомбінантної лакази вона варіювала від 70 до 120 кДа, тоді як для нативної — 66 кДа (Iimura, Sonoki & Habe, 2018).

Нещодавно був сконструйований штам *S. cerevisiae* 4A9, який продукує лаказу Gr2 *Fusarium oxysporum*. Для збільшення експресії та активності рекомбінантного ферменту автори застосували методи білкової інженерії та молекулярного моделювання. В результаті був відібраний штам генно-модифікованих сахароміцетів, що характеризувався збільшеною у 10 разів каталітичною активністю лакази (Kwiatos та ін., 2020).

Віск-синтази (E.C. 2.3.1.75) є ферментами для біосинтезу воскових ефірів, які використовують для отримання мастильних матеріалів. Також ці ферменти застосовують для виготовлення харчових покриттів і при виробництві косметики та у фармацевтиці. Shalini зі співавтор. сконструювали рекомбінантний штам

S. cerevisiae H1246, що містить ген віск-синтази соняшника (*Helianthus annuus*). Це перше повідомлення, автори якого здійснили ідентифікацію та виділили ген віск-синтази соняшника (*HaWS*), а також показали його успішну гетерологічну експресію у клітинах дріжджів (Shalini & Martin, 2020).

Кутинази (E.C. 3.1.1.74) здатні здійснювати гідроліз різних ефірів. Їх використовують у харчовій, хімічній і фармацевтичній промисловості. Нині ведуться дослідження щодо створення рекомбінантних продуцентів, що містять ген кутинази *tfu* термофільних актинобактерій *Thermobifida fusca*. Зокрема, сконструйований штам *S. cerevisiae* ScTEF1, клітини якого синтезують термостабільну кутиназу, що має оптимум дії при температурі 60°C і pH=8,0 (Zhang та ін., 2017).

Фармацевтичні білки складають одну з найбільших груп біосполук, що відіграють важливу роль у лікуванні багатьох захворювань. Для отримання рекомбінантних фармацевтичних білків використовують різні системи експресії: бактерії, дріжджі та перещеплювані клітини еукаріотів. При цьому саме дріжджі відповідають таким вимогам: швидкий ріст на простих поживних середовищах, детально вивчений геном і доступність генетичних маніпуляцій, наявність післятрансляційних модифікацій білкових молекул (Thak, Yo, Moon & Kang, 2020).

Гірудин є активним антикоагулянтом і запобігає згортанню крові шляхом пригнічення дії ферменту тромбіну, а також впливає і на інші фактори згортання крові. Обмежена доступність природного гірудину, який отримують з екстракту п'явок, призвела до розвитку технологій рекомбінантного гірудину (Zhang & Lan, 2018), який можна отримати з використанням дріжджів *S. cerevisiae* (табл. 3).

Таблиця 3. **Синтез рекомбінантних білків *Saccharomyces cerevisiae***

Штам	Концентрація, мг/л	Умови біосинтезу	Джерело
1	2	3	4
Гірудин			
2805/MdHIR	19	t = 30°C, 28 год, 200 об/хв, pH = 5,5	Kim M. D, Rhee S.K, Seo J. H., 2001
2805/MdHIRd	36	t = 30°C, 22 год, 600 об/хв, pH = 5 ,5	Kim M. D., Han K. C., Kang H. A., Rhee S. K., Seo J. H, 2003
2805/MδHIR gal1	62	t = 30°C, 50 год, pH = 5,5	Kim M. D., Lee T. H., Lim H. K., Seo J. H., 2004
K_La	390	t = 30°C, 65 год, pH = 5,4	Kim C. H., Rao K. J., Youn D. J., Rhee S. K., 2003
Δgal1	400	t = 30°C, 50 год, pH = 5,4	Ramisetti S., Kang H. A., Rhee S. K., Kim C. H., 2003
Глутатіон			
MET16	44	t = 30°C, 24 год, 150 об/хв	Hara K. Y., Kiriyama K., Inagaki A., Nakayama H., Kondo A., 2012
GCIΔ GLR_1/ERV_1^{S32A}	106	t = 30°C, 72 год, 150 об/хв	Kobayashi J., Sasaki D., Hara K. Y., Hasunuma T., Kondo A. 2017

Продовження таблиці 3

1	2	3	4
MG	122	t = 30°C, 48 год, 200 об/хв	Prima A. та ін., 2017
GCI (XR/XDH/XK)	200	t = 30°C, 120 год, 150 об/хв, pH = 4,4	Kobayashi J., Sasaki D., Bamba T., Hasunuma T., Kondo A., 2019
W303-1b/FGP	273	t = 30°C, 24 год, 250 об/хв	Tang L. та ін., 2015
Антитромбін III			
BY4741	312	t = 30°C, 84 год, 250 об/хв, pH = 7	Mallu M. R., Vemula S., Ronda S. R., 2016
Ексенатид			
Y2805	18	t = 30°C, 48 год	Jung S. J. та ін., 2019

Глутатіон бере участь в імунній регуляції, детоксикації, а також проявляє антиоксидантні властивості. Цей білок використовується у харчовій, фармацевтичній і косметичній галузях промисловості. При конструюванні рекомбінантних *S. cerevisiae*, здатних до продукції глутатіону, використовують такі три шляхи внутрішньоклітинного синтезу: дві послідовні реакції з γ-глутамілцистеїнсинтетазою та глутатіонсинтетазою; реакції з біфункціональним ферментом GshF (γ-глутамілцистеїнсинтетаза / глутатіонсинтетаза); конденсацію γ-глутамілфосфату та цистеїну з утворенням γ-глутамілцистеїну. Слід наголосити, що на сьогодні конструйовано штам *S. cerevisiae* W303-1b/FGP, у якому функціонують усі три шляхи біосинтезу глутатіону, що призвело до підвищеної продукції цієї сполуки (Tang та ін., 2015).

Антитромбін III використовують для лікування тромботичних ускладнень, профілактики утворення тромбів під час проведення хірургічних операцій, а також призначають вагітним, які мають дефіцит цього білка. Антитромбін отримують з донорської крові. При його використанні існує ризик зараження патогенами, що можуть бути в крові донорів. Тому ведуться дослідження щодо можливого отримання рекомбінантного антитромбіну (Mallu, Vemula & Ronda, 2016).

Ексенатид є засобом для лікування діабету II типу. Його вводять підшкірно двічі на добу. Тому завданням генної інженерії є зменшення частоти ін'єкцій хворим за рахунок створення рекомбінантного ексенатиду більш тривалої дії зі збільшеним періодом напіввиведення. Jung зі співавтор. створили рекомбінантний штам *S. cerevisiae*, який продукує ексенатид з покращеними властивостями. Так, період напіврозпаду рекомбінантного білка збільшився майже у 4 рази при збереженні 72% активності секреції інсуліну (Jung та ін., 2019).

Каротиноїди — це ліпофільні сполуки терпеноїдів, яких на сьогодні ідентифіковано понад 750 видів. Каротиноїди проявляють протипухлинну, антимікробну та антиоксидантну активність. Вони позитивно впливають на імунну систему, репродуктивну функцію, метаболізм ліпідів; також досліджують можливість їх використання для профілактики та лікування таких захворювань, як ожиріння, діабет, гіпертензія, атеросклероз, рак, серцево-судинних захворювань. Каротиноїди використовують у фармацевтичній, косметичній, харчовій галузях промисловості та кормовиробництві (Vargas-Sinisterra & Ramirez-Castrillon, 2020). В останні роки ведуться дослідження з конструювання рекомбінантних дріжджів *S. cerevisiae*, що продукують такі каротиноїди, як астаксантин, лікопін і β-каротин (табл. 4).

Таблиця 4. **Каротиноїди генетично модифікованих сахароміцетів**

Каротиноїди	Штам *S. cerevisiae*	Тривалість культивування, год	Концентрація, мг/л	Вихід, мг/г сухої маси клітин	Джерело
Астаксантин	YastD-03	80	47,18	8,1	Zhou P. та ін., 2017
	SyBE_Sc118060	168	81,0	4,5	Wang R. та ін., 2017
β-каротин	βcar1.2	80	750	6,9	Lopez J. та ін., 2019
	SR8B	90	772,8	20	Sun L., Atkinson C. A., Lee Y. G., Jin Y. S., 2020
Лікопін	BL03-Z-3	120	1480	33,1	Su B., Song D., Yang F., Zhu H., 2020
Віолаксантин	+YB/2 tr59-HlZEP	32	50,0	7,6	Cataldo V. F. та ін., 2020

Інші сполуки. Модифіковані дріжджі *S. cerevisiae* (табл. 5) використовуються для виробництва різних біохімічних і біопаливних продуктів, промислових ароматизаторів, оскільки вони є стійкими до дії різних інгібіторів. На сьогодні 1,2,4-бутантріол, 2,3-бутандіол, β-іонон та ін. отримують за допомогою хімічного синтезу. З огляду на те, що такий спосіб забруднює навколишнє середовище, альтернативою йому є мікробний синтез.

Таблиця 5. ***Saccharomyces cerevisiae*** **як продуценти рекомбінантних сполук**

Штам	Джерело вуглецю	Сполука	Концентрація, г/л	Тривалість культивування, год	Джерело
BDδD-2tkdcA-ΔBOL2-tTYW1	Гідролізат рисової соломи	1,2,4-бутантріол	1,1	96	Bamba T. та ін., 2019
BD5X-TXmNP	Ксилоза, глюкоза	2,3-бутандіол	96,8	168	Kim S. J. та ін., 2017
YG01_SDBN	Гідролізат маніоки		132	69	Lee Y. G., Seo J. H., 2019
Y2805GS	Бульби топінамбура	Ангідрид дифруктози III	77,5	36	Ko H., Bae J. H., Kim M. J., Sung B. H., Sohn J. H., 2019
2805Δgal80Δsuc2	Сахароза	Леван	76	24	Ko H. та ін., 2019
β-iono5.3	Глюкоза	β-іонон	0,033	72	Lopez J. та ін., 2020

У результаті використання 1,2,4-бутантріолу отримують пропеленти та вибухові речовини, а також фармацевтичні субстанції та інші сполуки. Вперше рекомбінантний штам *S. cerevisiae*, здатний до продукції 1,2,4-бутантріолу, був сконструйований Bamba зі співавтор. у 2019 році. При цьому як джерело вуглецю під час культивування використовували гідролізат лігноцелюлозної сировини (Bamba та ін., 2019).

У виробництві пом'якшувальних агентів, пластифікаторів, поліефірів, лікарських засобів та косметики використовують 2,3-бутандіол. Також ця сполука є вихідною сировиною для хімічного синтезу 2-бутанону (ефективної присадки до рідкого палива) і 1,3-бутадієну, що використовується для виробництва синтетичного каучуку. Нещодавно сконструйовано рекомбінантний штам *S. cerevisiae* YG01_SDBN, що містить гени α-ацетолактатсинтази (*alsS*) та α-ацетолактатдекарбоксилази (*alsD*) *Bacillus subtilis*, а також ген бутандіолдегідрогенази *BDH*1, що здійснює перетворення ацетону у 2,3-бутандіол. Слід відзначити, що вказаний штам дріжджів здатний використовувати лігноцелюлозну сировину як єдине джерело вуглецю (Lee & Seo, 2019).

Ангідриди дифруктози III (DFA III) — циклічні димери фруктози, які використовуються як низькокалорійні підсолоджувачі. В організмі людини DFA III сприяють засвоєнню мінералів, виявляють пребіотичні властивості та імуномодулюючу дію. Оскільки інулін-фруктотрансфераза каталізує перетворення інуліну на DFA III, то ген *AaIFT*, що кодує синтез даного ферменту, з *Arthrobacter aurescens* був введений у клітини *S. cerevisiae*. При цьому при культивуванні рекомбінантних дріжджів на середовищі, що містило 200 г екстракту топінамбуру (120 г інуліну) вдалось отримати DFA III з виходом 64,6%, а активність інулін-фруктотрансферази у культуральній рідині склала 161 Од/мл (Ko, Bae, Kim, Sung & Sohn, 2019).

Леван є природним гомополімером фруктози. Його використовують у харчовій і косметичній промисловості, а також медицині. Він проявляє ранозагоювальні, протизапальні, протипухлинні й антиоксидантні властивості, а також стимулює проліферацію імуноцитів. Крім того, леван можна використовувати як засіб для цільової доставки ліків. Під час біотехнологічного отримання левану використовують бактерії, які синтезують позаклітинну левансахаразу, що здійснює біоконверсію сахарози у леван. На сьогодні є лише кілька повідомлень про можливість синтезу левансахарази у рекомбінантних дріжджах. Так, корейськими науковцями було створено штам *S. cerevisiae*, в який інтегровано ген левансахарази *RaLsrA* із *Rahnella aquatilis*. Слід зазначити, що при культивуванні рекомбінантних сахароміцетів вихід левану в результаті конверсії сахарози склав 80% (Ko та ін., 2019).

Маючи приємний фіалковий аромат, β-іонон використовується як ароматизатор у парфумерній, косметичній і харчовій галузях промисловості. Його промислове виробництво реалізують за допомогою хімічного синтезу, проте на сьогодні уже є розробки саме технологій мікробного синтезу β-іонону. Так, використовуючи популярну на сьогодні технологію редагування геномів CRISPR/Cas9, був створений штам сахароміцетів, у процесі культивування якого вдалось отримати 33 мг/л β-іонону. Це є найбільшим показником біосинтезу цієї сполуки в рекомбінантних клітинах *S. cerevisiae* (Lopez та ін., 2020).

Висновки

Враховуючи всебічну ґрунтовну вивченість клітин *S. cerevisiae* на клітинному та молекулярному рівні, їх досить широко використовують як еукаріотичну систему експресії рекомбінантних сполук. На сьогодні сконструйовані штами сахароміцетів, що синтезують різні органічні кислоти — бурштинову, фумарову, ітаконову, гідроксипропіонову, молочну тощо. Також ведуться дослідження зі створення штамів *S. cerevisiae*, які можуть продукувати такі промислово важливі ферменти, як ліпазу, декстраназу, кутиназу, лаказу тощо. Враховуючи постійно зростаючий попит на фармацевтичні білки та здатність дріжджів до їх посттрансляційної модифікації, сконструйовані штами *S. cerevisiae*, які синтезують гірудин, глутатіон, антитромбін, ексенатид. Біологічні властивості каротиноїдів, а саме їх антимікробна, антиоксидантна та протипухлинна активність, дають змогу використовувати їх у медичній, фармацевтичній і харчовій галузях промисловості. Одним із способів отримання каротиноїдів є їх мікробний синтез. Зокрема, за останні кілька років створені *S. cerevisiae*, що синтезують різні види даних сполук. Також генетично модифіковані дріжджі можна використовувати для отримання таких промислово важливих сполук, як 2,3-бутандіол, леван, ангідрид дифруктози тощо.

Література

Потапенко В. В., Скроцька О. І. (2020). Отримання практично цінних сполук з використанням рекомбінантних дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. Частина 1: синтез етанолу, бутанолу та ізобутанолу. *Наукові праці НУХТ*, 26(5), 41—52. doi: 10.24263/2225-2924-2020-26-5-7.

Baek S. H., Kwon E. Y., Bae S. J., Cho B. R., Kim S. Y., Hahn J. S. (2017). Improvement of D-lactic acid production in *Saccharomyces cerevisiae* under acidic conditions by evolutionary and rational metabolic engineering. *Biotechnology Journal*, 12(10), 1700015. doi: 10.1002/biot.201700015.

Baek S. H., Kwon E. Y., Kim Y. H., Hahn J. S. (2016). Metabolic engineering and adaptive evolution for efficient production of D-lactic acid in *Saccharomyces cerevisiae*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(6), 2737—2748. doi: 10.1007/s00253-015-7174-0.

Bamba T., Yukawa T., Guirimand G., Inokuma K., Sasaki K., Hasunuma T., Kondo A. (2019). Production of 1, 2, 4-butanetriol from xylose by *Saccharomyces cerevisiae* through Fe metabolic engineering. *Metabolic Engineering*, 56, 17—27. doi: 10.1016/j.ymben.2019.08.012.

Blazeck J., Miller J., Pan A., Gengler J., Holden C., Jamoussi M., Alper H. S. (2014). Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for itaconic acid production. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 98(19), 8155—8164. doi: 10.1007/s00253-014-5895-0.

Blazic M., Balaz A. M., Tadic V., Draganic B., Ostafe R., Fischer R., Prodanovic R. (2019). Protein engineering of cellobiose dehydrogenase from *Phanerochaete chrysosporium* in yeast *Saccharomyces cerevisiae* InvSc1 for increased activity and stability. *Biochemical Engineering Journal*, 146, 179—185. doi: 10.1016/j.bej.2019.03.025.

Borodina I., Kildegaard K. R., Jensen N. B., Blicher T. H., Maury J., Sherstyk S., Oberg F. (2015). Establishing a synthetic pathway for high-level production of 3-hydroxypropionic acid in *Saccharomyces cerevisiae* via β-alanine. *Metabolic Engineering*, 27, 57-64. doi: 10.1016/j.ymben.2014.10.003.

Cataldo V. F., Arenas N., Salgado V., Camilo C., Ibanez F., Agosin E. (2020). Heterologous production of the epoxycarotenoid violaxanthin in *Saccharomyces cerevisiae*. *Metabolic Engineering*, 59, 53—63. doi: 10.1016/j.ymben.2020.01.006.

Chen Y., Bao J., Kim I. K., Siewers V., Nielsen J. (2014). Coupled incremental precursor and co-factor supply improves 3-hydroxypropionic acid production in *Saccharomyces cerevisiae*. *Metabolic Engineering*., 22, 104—109. doi: 10.1016/j.ymben.2014.01.005.

Curran K. A., Leavitt J. M., Karim A. S., Alper H. S. (2013). Metabolic engineering of muconic acid production in *Saccharomyces cerevisiae*. *Metabolic Engineering*, 15, 55—66. doi: 10.1016/j.ymben.2012.10.003.

Darvishi F. (2012). Expression of native and mutant extracellular lipases from *Yarrowia lipolytica* in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbial Biotechnology*, 5(5), 634—641. doi: 10.1111/j.1751-7915.2012.00354.x.

Franco-Duarte R., Bessa D., Goncalves F., Martins R., Silva-Ferreira A. C., Schuller D. Sampaio P., Pais C. (2017). Genomic and transcriptomic analysis of *Saccharomyces cerevisiae* isolates with focus in succinic acid production. *FEMS Yeast Research*, 17(6). doi: 10.1093/femsyr/fox057.

Hara K. Y., Kiriyama K., Inagaki A., Nakayama H., Kondo A. (2012). Improvement of glutathione production by metabolic engineering the sulfate assimilation pathway of Saccharomyces cerevisiae. Applied Microbiology and Biotechnology, 94(5), 1313—1319. doi: 10.1007/s00253-011-3841-y.

Iimura Y., Sonoki T., Habe H. (2018) Heterologous expression of *Trametes versicolor* laccase in *Saccharomyces cerevisiae*. *Protein Expression and Purification*, 141, 39-43. doi: 10.1016/j.pep.2017.09.004.

Jeong Y. S., So K. K., Lee J. H., Kim J. M., Chun G. T., Chun J., Kim D. H. (2019). Optimization of growth medium and fermentation conditions for the production of laccase 3 from *Cryphonectria parasitica* using recombinant *Saccharomyces cerevisiae*. *Mycobiology*, 47(4), 512—520. doi: 10.1080/12298093.2019.1661566.

Jung S. J., Nguyen N. T. T., Lee S. A., Seo S. H., Choi E. S., Lee H. W., Seong G. H., Bae O. N., Lee E. K. (2019). In-vivo half-life and hypoglycemic bioactivity of a fusion protein of exenatide and elastin-based polypeptide from recombinant *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Biotechnology*, 303, 16-24. doi: 10.1016/j.jbiotec.2019.06.304.

Kildegaard K. R., Jensen N. B., Schneider K., Czarnotta E., Ozdemir E., Klein T., Kim I. K. (2016). Engineering and systems-level analysis of Saccharomyces cerevisiae for production of 3-hydroxypropionic acid via malonyl-CoA reductase-dependent pathway. *Microbial Cell Factories*, 15(1), 53. doi: 10.1186/s12934-016-0451-5.

Kim C. H., Rao K. J., Youn D. J., Rhee S. K. (2003). Scale-up of recombinant hirudin production from Saccharomyces cerevisiae. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 8(5), 303—305. doi: 10.1007/BF02949222.

Kim M. D., Han K. C., Kang H. A., Rhee S. K., Seo J. H. (2003). Coexpression of BiP increased antithrombotic hirudin production in recombinant *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Biotechnology*, 101(1), 81—87. doi: 10.1016/S0168-1656(02)00288-2.

Kim M. D., Lee T. H., Lim H. K., Seo J. H. (2004). Production of antithrombotic hirudin in GAL1-disrupted *Saccharomyces cerevisiae*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 65(3), 259—262. doi: 10.1007/s00253-004-1598-2.

Kim M. D, Rhee S. K, Seo J. H. (2001). Enhanced production of anticoagulant hirudin in recombinant *Saccharomyces cerevisiae* by chromosomal δ-integration. *Journal of Biotechnology*, 85(1), 41—48. doi: 10.1016/S0168-1656(00)00376-X.

Kim S. J., Sim H. J., Kim J. W., Lee Y. G., Park Y. C., Seo J. H. (2017). Enhanced production of 2, 3-butanediol from xylose by combinatorial engineering of xylose metabolic pathway and cofactor regeneration in pyruvate decarboxylase-deficient *Saccharomyces cerevisiae*. *Bioresource Technology*, 245, 1551—1557. doi: 10.1016/j.biortech.2017.06.034.

Ko H., Bae J. H., Kim M. J., Sung B. H., Sohn J. H. (2019). Microbial production of difructose anhydride III from *Jerusalem artichoke* tuber powder by recombinant yeast *Saccharomyces cerevisiae* and *Kluyveromyces marxianus*. *Industrial Crops and Products*, 135, 99—106. doi: 10.1016/j.indcrop.2019.04.026.

Ko H., Bae J. H., Sung B. H., Kim M. J., Kim C. H., Oh B. R., Sohn J. H. (2019). Efficient production of levan using a recombinant yeast Saccharomyces cerevisiae hypersecreting a bacterial levansucrase. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 46(11), 1611—1620. doi: 10.1007/s10295-019-02206-1.

Kobayashi J., Sasaki D., Bamba T., Hasunuma T., Kondo A. (2019). Sustainable production of glutathione from lignocellulose-derived sugars using engineered Saccharomyces cerevisiae. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(3), 1243—1254. doi: 10.1007/s00253-018-9493-4.

Kobayashi J., Sasaki D., Hara K. Y., Hasunuma T., Kondo A. (2017). Enzymatic improvement of mitochondrial thiol oxidase Erv1 for oxidized glutathione fermentation by *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbial Cell Factories*, 16(1), 44. doi: 10.1186/s12934-017-0658-0.

Kwiatos N., Jedrzejczak-Krzepkowska M., Krzeminska A., Delavari A., Paneth P., Bielecki S. (2020). Evolved *Fusarium oxysporum* laccase expressed in *Saccharomyces cerevisiae*. *Scientific Reports*, 10(1), 1—11. doi: 10.1038/s41598-020-60204-1.

Lee J. Y., Kang C. D., Lee S. H., Park Y. K., Cho K. M. (2015). Engineering cellular redox balance in *Saccharomyces cerevisiae* for improved production of L-lactic acid. *Biotechnology and Bioengineering*, 112(4), 751—758. doi: 10.1002/bit.25488.

Lee Y. G., Seo J. H. (2019). Production of 2, 3-butanediol from glucose and cassava hydrolysates by metabolically engineered industrial polyploid *Saccharomyces cerevisiae*. *Biotechnology for Biofuels*, 12(1), 204. doi: 10.1186/s13068-019-1545-1.

Lian J., Mishra S., Zhao H. (2018). Recent advances in metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae*: new tools and their applications. *Metabolic Engineering*., 50, 85—108. doi: 10.1016/j.ymben.2018.04.011.

Liu J., Sun Q., Yin H., Wang L., Wei H., Li K., Hang F. (2020). Optimal fermentation of *Saccharomyces cerevisiae* expressing a dextranase from *Chaetomium gracile*. *Sugar Tech*, 22(1), 171—178. doi: 10.1007/s12355-019-00746-5.

Lopez J., Bustos D., Camilo C., Arenas N., Saa P. A., Agosin E. (2020). Engineering *Saccharomyces cerevisiae* for the overproduction of β-ionone and its precursor β-carotene. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8. doi: 10.3389/fbioe.2020.578793.

Lopez J., Cataldo V. F., Pena M., Saitua F., Ibaceta M., Saa P. A., Agosin E. (2019). Build your bioprocess on a solid strain-β-carotene production in recombinant *Saccharomyces cerevisiae*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 171. doi: 10.3389/fbioe.2019.00171.

Mallu M. R., Vemula S., Ronda S. R. (2016). Production, purification and characterization of recombinant human antithrombin III by *Saccharomyces cerevisiae*. *Electronic Journal of Biotechnology*, 19(4), 81—89. doi: 10.1016/j.ejbt.2016.06.002.

Preethi P. S., Gomathi A., Srinivasan R., Pavan Kumar J. G. S., Murugesan K., Muthukailannan G. K. (2020). Laccase: recombinant expression, engineering and its promising applications. Microbial Enzymes: Roles and Applications in Industries, 63—85. doi: 10.1007/978-981-15-1710-5_3.

Prima A., Hara K. Y., Djohan A. C., Kashiwagi N., Kahar P., Ishii J., Nakayama H., Okazaki F., Prasetya B., Kondo A., Yopi, Ogino C. (2017). Glutathione production from mannan-based bioresource by mannanase/mannosidase expressing *Saccharomyces cerevisiae*. *Bioresource Technology*, 245, 1400—1406. doi: 10.1016/j.biortech.2017.05.190.

Raab A. M., Gebhardt G., Bolotina N., Weuster-Botz D., Lang C. (2010). Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for the biotechnological production of succinic acid. *Metabolic Engineering*, 12(6), 518—525. doi: 10.1016/j.ymben.2010.08.005.

Ramisetti S., Kang H. A., Rhee S. K., Kim C. H. (2003). Production of recombinant hirudin in galactokinase-deficient Saccharomyces cerevisiae by fed-batch fermentation with continuous glucose feeding. Biotechnology and Bioprocess Engineering, 8(3), 183. doi: 10.1007/BF02935894.

Rodriguez A., Kildegaard K. R., Li M., Borodina I., Nielsen J. (2015). Establishment of a yeast platform strain for production of p-coumaric acid through metabolic engineering of aromatic amino acid biosynthesis. *Metabolic Engineering*, 31, 181—188. doi: 10.1016/j.ymben.2015.08.003.

Shalini T., Martin A. (2020). Identification, isolation, and heterologous expression of sunflower wax synthase for the synthesis of tailored wax esters. *Journal of Food Biochemistry*, 44(10), e13433. doi: 10.1111/jfbc.13433.

Su B., Song D., Yang F., Zhu H. (2020). Engineering a growth-phase-dependent biosynthetic pathway for carotenoid production in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* doi: 10.1007/s10295-020-02271-x.

Sun L., Atkinson C. A., Lee Y. G., Jin Y. S. (2020). High-level β-carotene production from xylose by engineered *Saccharomyces cerevisiae* without overexpression of a truncated HMG1 (tHMG1). *Biotechnology and Bioengineering*, 117(11), 3522—3532. doi: 10.1002/bit.27508.

Tang L., Wang W., Zhou W., Cheng K., Yang Y., Liu M., Cheng K., Wang W. (2015). Three-pathway combination for glutathione biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbial Cell Factories*, 14(1), 139. doi: 10.1186/s12934-015-0327-0.

Thak E. J., Yoo S. J., Moon H. Y., Kang H. A. (2020). Yeast synthetic biology for designed cell factories producing secretory recombinant proteins. *FEMS Yeast Research*, 20(2), foaa009. doi: 10.1093/femsyr/foaa009.

Vargas-Sinisterra A. F., Ramirez-Castrillon M. (2020). Yeast carotenoids: production and activity as antimicrobial biomolecule. Archives of Microbiology, 1—16. doi: 10.1007/s00203-020-02111-7.

Wang R., Gu X., Yao M., Pan C., Liu H., Xiao W., Yuan Y. (2017). Engineering of β-carotene hydroxylase and ketolase for astaxanthin overproduction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, 11(1), 89—99. doi: 10.1007/s11705-017-1628-0.

Xu G., Chen X., Liu L., Jiang L. (2013). Fumaric acid production in *Saccharomyces cerevisiae* by simultaneous use of oxidative and reductive routes. *Bioresource Technology*, 148, 91—96. doi: 10.1016/j.biortech.2013.08.115.

Xu G., Liu L., Chen J. (2012). Reconstruction of cytosolic fumaric acid biosynthetic pathways in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbial Cell Factories*, 11(1), 24. doi: 10.1186/1475-2859-11-24.

Xu G., Zou W., Chen X., Xu N., Liu L., Chen J. (2012). Fumaric acid production in *Saccharomyces cerevisiae* by *in silico* aided metabolic engineering. *PLOS ONE*, 7(12). doi: 10.1371/journal.pone.0052086.

Yamada R., Wakita K., Mitsui R., Ogino H. (2017). Enhanced D-lactic acid production by recombinant *Saccharomyces cerevisiae* following optimization of the global metabolic pathway. *Biotechnology and Bioengineering*, 114(9), 2075—2084. doi: 10.1002/bit.26330.

Yan D., Wang C., Zhou J., Liu Y., Yang M., Xing J. (2014). Construction of reductive pathway in *Saccharomyces cerevisiae* for effective succinic acid fermentation at low pH value. *Bioresource Technology*, 156, 232—239. doi: 10.1016/j.biortech.2014.01.053.

Zhang J., Cai Y., Du G., Chen J., Wang M., Kang Z. (2017). Evaluation and application of constitutive promoters for cutinase production by Saccharomyces cerevisiae. *Journal of Microbiology*, 55(7), 538—544. doi: 10.1007/s12275-017-6514-4.

Zhang J., Lan N. (2018). Hirudin variants production by genetic engineered microbial factory. Biotechnology & Genetic Engineering Reviews, 34(2), 261-280. doi: 10.1080/02648725.2018.1506898.

Zhou P., Xie W., Li A., Wang F., Yao Z., Bian Q., Zhu Y., Yu H., Ye L. (2017). Alleviation of metabolic bottleneck by combinatorial engineering enhanced astaxanthin synthesis in Saccharomyces cerevisiae. Enzyme and Microbial Technology, 100, 28-36. doi: 10.1016/j.enzmictec.2017.02.006.