

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Воробьева Ивана Ивановича «Методы функциональной экспрессии генов, кодирующих фармацевтически значимые гликопротеины», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия.

Специальность рецензента – 03.01.03 – молекулярная биология

Диссертационная работа И.И. Воробьева посвящена проблеме получения терапевтических гликопротеинов. Данная тема, безусловно, является актуальной как для фундаментальной, так и для прикладной науки, что отражено в опубликованных автором научных статьях и выданных автору патентах РФ. Рассматриваемая работа является глубоким многоплановым и цельным экспериментальным исследованием, использующим как методы гетерологичной экспрессии генов в культивируемых клетках эукариот, так и методы химической конъюгации полисахаридов и белков.

Получение высокопродуктивных линий-продуцентов фармацевтически значимых белков при помощи рационального дизайна экспрессионного вектора является одним из ключевых направлений исследований в современной биотехнологии, успехи тех или иных решений в данной области исследований во многом определяются глубиной проработки молекулярно-биологических аспектов функционирования гетерологичных участков ДНК в геноме млекопитающих. Вопросы регуляции метаболизма клеток млекопитающих также являются одной из актуальных задач современной биологии.

Исследовательской группой Воробьева осуществлен успешный поиск достаточно широко применимых методов получения клеточных линий-продуцентов фармацевтически значимых белков, при этом для белков разных классов продемонстрировано, как именно данные методы – специализированные плазмидные векторы и схемы селекции-амплификации-клонирования клеток, могут приводить к созданию продуцентов с весьма высокой удельной продуктивностью.

Негликозилированный или слабо гликозилированный белок может быть химически модифицирован путем конъюгации с гомополимером сиаловой кислоты. Такие конъюгаты имеют многократно увеличенный период полувыведения из системной циркуляции за счет увеличения веса и размера белковой молекулы и в этом качестве могут быть использованы в клинической практике. В работе Воробьева И.И. разработаны принципы создания прототипов лекарственных средств пролонгированного действия для случаев полипептидных гормонов инсулина и окситоцидина. Разработаны способы конъюгации этих гормонов с гомополимером N-ацетилнейраминовой кислоты, выделяемый из клеточной стенки *E. coli* и активированный до альдегидной формы окислением иодидом натрия; а также методы очистки продуктов, позволяющие полностью удалить примеси неконъюгированных полипептидов и корректно исследовать биологическую активность получаемых конъюгатов на животных моделях. Полученный в данной работе полностью очищенный конъюгат инсулина, в отличие от свободного инсулина и конъюгата, очищавшегося другими методами, обладал лучшими фармакокинетическими показателями, то есть мог применяться в значительно больших

дозировках без токсического эффекта для животных. Для конъюгата оксинтомодулина с полисиаловой кислотой автором продемонстрировано, что он, в отличие от интактного оксинтомодулина, сохраняет анорексигенную активность в течение нескольких часов после единственной инъекции на модели голодания крыс.

В целом, диссертация И.И. Воробьева является систематическим и завершенным исследованием, выполненным на высоком научном и методологическом уровне, часть полученных результатов уже нашла свое применение в биофармацевтической промышленности РФ.

Автореферат написан хорошим языком с четкой формулировкой целей и задач исследования, качественно иллюстрирован и содержит всестороннее обсуждение полученных результатов, выводы хорошо обоснованы.

Учитывая вышесказанное, диссертационная работа И.И. Воробьева «Методы функциональной экспрессии генов, кодирующих фармацевтически значимые гликопротеины» по своему содержанию, уровню проведенных исследований, актуальности выбранной темы, степени обоснованности научных положений и выводов, достоверности полученных результатов, их научной и практической значимости в полной мере соответствует положениям Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года N 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции (ред. от 01.10.2018), а ее автор, Воробьев Иван Иванович, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия».

Заведующий лабораторией молекулярных основ действия физиологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта Российской академии наук, доктор химических наук, профессор, член-корр. РАН



Кочетков С.Н.

Подпись чл.-корр. РАН, д.х.н. Кочеткова Сергея Николаевича удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУН ИМБ РАН



Бочаров А.А.

к.в.н.

