

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.

В диссертационной работе И.И. Воробьева рассмотрена проблема получения терапевтически значимых гликопротеинов. Данная тема, безусловно, является актуальной как для фундаментальных, так и для прикладных исследований в области молекулярной биологии и биохимии, что отражено в опубликованных автором научных статьях и выданных автору патентах РФ. Рассматриваемая работа является глубоким многоплановым и цельным экспериментальным исследованием, использующим как методы гетерологической экспрессии генов в культивируемых клетках млекопитающих, 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 оксинтомодулина. 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.

После внимательного ознакомления с авторефератом можно сделать следующее общее замечание. Некоторые данные, приведенные в таблицах и на рисунках не содержат указания на проведенную статистическую их обработку а в иллюстративном материале отсутствуют границы погрешности. Следует отметить, что сделанные замечания не относятся к основному содержанию работы и не влияют на ее высокую оценку.

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».

Ведущий научный сотрудник кафедры молекулярной биологии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, доктор биологических наук, профессор

Калебина Т.С.

ПОДПИСЬ
ЗАВЕРЯЮ

Документовед биологического факультета МГУ



Handwritten signature in blue ink.