

Отзыв на автореферат

диссертации Храмцова Юрия Викторовича «Оптимизация строения модульных молекулярных конструкций, используемых в качестве инструмента для направленного воздействия на выбранную внутриклеточную мишень», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Автореферат посвящен решению крупной научной проблемы, имеющей существенное значение для современной биофизики, молекулярной биологии и биомедицины, а именно разработке и оптимизации модульных молекулярных конструкций, обеспечивающих адресную доставку генетического материала и антител подобных молекул к выбранным внутриклеточным мишеням. Актуальность исследования определяется высокой востребованностью эффективных невирусных систем доставки, а также необходимостью создания новых подходов для селективного воздействия на внутриклеточные белки, вовлеченные в развитие патологических процессов.

В автореферате корректно сформулированы цель и задачи исследования, логично выстроены описания объекта, предмет, методология и основные положения, выносимые на защиту. Цель работы состоит в разработке высокоэффективных модульных молекулярных конструкций для доставки генетического материала или антителоподобных молекул в заданную область клетки путем изменения строения или числа функциональных модулей этих конструкций.

Научная новизна работы может быть охарактеризована как значительная. Автором установлено, что ключевыми этапами, лимитирующими эффективность транспорта ДНК полиплексами на основе полиэтиленимина, являются проникновение полиплексов в клетки и их распаковка в закисляемых компартментах. Продемонстрирована возможность использования полипептидных модульных конструкций для высокоизбирательной доставки антителоподобных молекул к внутриклеточному белку-мишени и для направленной деградации этого белка. Предложен новый способ определения внутриклеточной концентрации молекул, сохраняющих способность взаимодействовать с белком-мишенью в естественных условиях клетки.

Теоретическая и практическая значимость исследования сомнений не вызывает. Полученные результаты значительно расширяют представления о механизмах внутриклеточного транспорта макромолекул, что позволяет выявлять стадии, ограничивающие эффективность их доставки, и создают основу для разработки новых средств терапии онкологических, вирусных и заболеваний, связанных с окислительным стрессом.

Сильной стороной работы является ее междисциплинарный характер и высокий методический уровень. В исследовании использован широкий комплекс современных методов, включая конфокальную лазерную сканирующую микроскопию, FLIM, FRET, CETSA, термофорез, методы структурного анализа, а также предложенные автором компартментные математические модели транспорта молекул в клетке и организме.

Автореферат свидетельствует о значительном объеме выполненной работы и высокой степени достоверности полученных результатов. Материалы диссертации апробированы на 28 всероссийских и международных конференциях, а основные положения, результаты и выводы отражены в 39 научных трудах, из которых 38 опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.2. Биофизика.

В качестве замечания дискуссионного характера можно отметить, что в автореферате сравнительно кратко представлены ограничения предложенных молекулярных конструкций при переходе от клеточных и модельных систем к более широким *in vivo*-приложениям, а также перспективы их сопоставления с альтернативными современными платформами внутриклеточной доставки. Однако данное замечание не снижает общей высокой оценки работы.

Автореферат дает достаточно полное представление о самостоятельности, завершенности и научной значимости выполненного исследования. Диссертационная работа Храмцова Юрия Викторовича соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Чемерис Николай Константинович
д.б.н., профессор, главный научный сотрудник
лаборатории Механизмов регуляции биосистем
Института биофизики клетки РАН, г. Пущино

06.06.26

Подпись	
Удостоверяю	

