ОТЗЫВ

научного руководителя на диссертацию

Бровина Андрея Николаевича

«Оптимизация белкового транс-сплайсинга с помощью интеинов для применения в терапии наследственных заболеваний»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. «Молекулярная биология»

Тема диссертационной работы Бровина Андрея Николаевича посвящена исследованию и адаптации технологии белкового транс-сплайсинга для разработки препаратов терапии наследственных ретинопатий для тех случаев, когда классическая заместительная генная терапия с использованием одного вирусного вектора оказывается невозможной. Следует отметить, что разработка генотерапевтических препаратов является крайне востребованной в РФ областью исследований и является неотъемлемой частью стратегии перехода к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине. В работе рассматриваются методы белкового транс-сплайсинга, применяемые для доставки крупных генов, кодирующая часть которых превышает емкость AAV. При этом адаптация белкового транс-сплайсинга является нетривиальной и сложной задачей, поскольку ее необходимо решать индивидуально для каждого отдельно взятого гена и белка.

Научная новизна работы заключается в исследовании механизмов белкового транс-сплайсинга в том числе с помощью вычислительных методов. Так, был применен метод метадинамического анализа для оценки распределения свободной энергии, который имеет положительную корреляцию с изменением конформации и структуры в молекуле интеина при вариации аминокислот в ходе рационального мутагенеза. В работе автором рассматривается влияние на эффективность сплайсинга ранее не исследованных аминокислотных замен в последовательностях интеинов и анализируются новые сайты разделения белков (экстеинов).

Теоретическая значимость работы заключается в изучении фундаментальных механизмов белок-белковых взаимодействий, которые моделируются методами молекулярной метадинамики. С помощью мутагенеза демонстрируется роль отдельных аминокислот в структуре интеина и их функциональная роль на реакцию сплайсинга после замены на метионин. Выравнивание аминокислотных последовательностей интеинов группы DnaE с аннотацией функций доменов на 3D структуры с указанием состава консервативных, вариабельных и каталитических доменов имеет большую теоретическую значимость для дальнейших исследований. Практическая значимость заключается в

возможности применения полученных данных в разработке новых двух- или трехвекторных систем для эффективной доставки терапевтических генов в соматические клетки, а также в успешной апробации прототипа препарата на модели синдрома Штаргардта *in vivo*.

Бровин А.Н. является самостоятельным активным и эрудированным исследователем, способным планировать, проводить и интерпретировать результаты экспериментов, оформлять их в виде научных работ, патентов. Диссертационная работа А.Н. Бровина является подробным и многогранным исследованием рассматриваемой тематики с проработанным литературным обзором и обширным объемом экспериментальным данных, которые описываю весь путь создания препарата от этапа молекулы до испытаний на лабораторных животных. Работа отличается высоким уровнем научной новизны, актуальностью и высокой практической значимостью в области разработки современных препаратов для терапии генетических заболеваний, ассоциированных с крупными генами. Текст исследования является оригинальным на 93,9% по данным проверки в системе «Антиплагиат», что говорит самостоятельности проводимого исследования и написания текста. Полученные результаты имеют научную и прикладную ценность, соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 1.5.3 – «Молекулярная биология», а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук.

Научный руководитель направления «Генная Терапия»

Научного центра Трансляционной медицины, к.б.н. _____ Карабельский А.В.

подпись Карабельского А.В. заверяю

Руководитель группы
по работе с НПР
АНОО ВО «Университет
«Сириус»
Косуля И.С.

02.06.2026