

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Синегубовой Марии Валерьевны «Получение фармацевтически значимых гликопротеинов в клетках яичника китайского хомячка», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия, 1.5.6. Биотехнология

Диссертационная работа Синегубовой М.В. посвящена созданию и биохимической характеристике линий-продуцентов рекомбинантных гликопротеинов фармацевтического назначения в клетках яичника китайского хомячка. Актуальность исследования определяется необходимостью расширения фундаментальных знаний о механизмах, управляющих эффективностью секреции сложных гетеродимерных белков и факторами, определяющими профиль гликозилирования рекомбинантных гликопротеинов.

Выбор объектов исследования — рецептор-связывающего домена S-белка SARS-CoV-2 и гликопротеиновых гормонов человека — представляется удачным, поскольку охватывает два принципиально разных класса молекул: мономерный белок с диагностической функцией и гетеродимерные гормоны с высокой степенью гликозилирования, востребованные в терапии. Это позволило автору не только решить конкретные биотехнологические задачи, но и выявить общие закономерности, определяющие продуктивность и качество рекомбинантных гликопротеинов.

Работа проведена очень тщательно, методологически выдержанная и логично построенная программа экспериментов — от дизайна экспрессионных плазмид до комплексного анализа физико-химических свойств очищенных белков — обеспечила получение обширного и достоверного фактического материала. Весь комплекс методов и подходов может быть использован для исследований в области биохимии, молекулярной биологии и клеточной инженерии, а также для чтения лекций по курсам «Биохимия», «Молекулярная биотехнология», «Биоинженерия белков» и др.

Среди полученных результатов хотелось бы особо выделить создание универсальной векторной платформы на основе минимизированной плазмиды p1.1-Tr2. Автором убедительно показано, что уменьшение размера вектора на треть не сказывается ни на уровне экспрессии, ни на долговременной стабильности продуктивности. Это пример рациональной инженерной работы, результат которой имеет прямое практическое значение для конструирования продуцентов других рекомбинантных белков. Не менее значим и разработанный тест суррогатной вирус-нейтрализации, который представляет собой готовое диагностическое решение, сочетающее простоту формата ИФА с функциональной специфичностью, близкой к классической вирус-нейтрализации.

Теоретическая и практическая значимость работы хорошо сбалансированы. С одной стороны, полученные данные расширяют представления о механизмах регуляции экспрессии трансгенов и факторах, определяющих паттерн гликозилирования секретлируемых белков. С другой — разработанная технологическая платформа уже внедрена: линия-продуцент RBD использована в производстве диагностических тестов, продуцент ХГч служит источником субстанции для лекарственного препарата, а валидированный процесс очистки рФСГч обеспечил выпуск более 60 промышленных партий. Кроме того, предложенные подходы к балансировке экспрессии субъединиц и тонкой настройке продуктивности могут быть востребованы при создании других

биотехнологических продуктов, включая антитела, рекомбинантные белковые гормоны, ферменты, что представляет интерес для современной биотехнологии.

Принципиально важным с точки зрения качества биотехнологических продуктов является установленный автором факт, что выбор родительской сублинии CHO критически определяет профиль гликозилирования рекомбинантного гормона. Это наблюдение, подкреплённое данными ВЭЖХ-анализа гликанов и изоэлектрического фокусирования, имеет значение для всей области производства биоаналогов, где контроль посттрансляционных модификаций является обязательным элементом доказательства сопоставимости.

При прочтении автореферата возникает вопрос: автор демонстрирует, что профиль N-гликозилирования ХГч, полученного в клетках CHO S, близок к профилю оригинального препарата, тогда как продукт линии CHO DG44 заметно отличается. Обсуждался ли вопрос о том, насколько универсальным является это наблюдение — можно ли ожидать, что CHO S будет предпочтительной платформой и для других гликопротеинов, требующих высокого уровня терминального сиалирования? Насколько сильно отличался уровень продукции ХГч, полученного в клетках CHO S и CHO DG44?

На основании анализа автореферата можно сделать вывод о том, что диссертационная работа Синегубовой М.В. «Получение фармацевтически значимых гликопротеинов в клетках яичника китайского хомячка» удовлетворяет всем требованиям пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 в действующей редакции), а её автор, Синегубова Мария Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия, 1.5.6. Биотехнология.

Я, Смирнов Иван Витальевич, настоящим даю согласие на размещение моих персональных данных на официальном сайте ФИЦ Биотехнологии РАН и в Федеральной информационной системе государственной научной аттестации, включение их в аттестационное дело соискателя и дальнейшую обработку.

доктор химических наук, член-корреспондент РАН, руководитель лаборатории химии протеолитических ферментов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ГНЦ ИБХ РАН)

117997, г. Москва, вн. тер.г. муниципальный округ Коньково, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, к. 1

ivansmr@inbox.ru

+79267397865

«27» мая 2026 г.


Смирнов Иван Витальевич