

Отзыв научного руководителя на диссертационную работу
Шепелева Никиты Михайловича «Некоторые аспекты функционирования
теломеразного комплекса у дрожжей и человека», представленную на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.9.
Биоорганическая химия и 1.5.3. Молекулярная биология (химические науки)

Диссертационная работа Шепелева Никиты Михайловича посвящена изучению функционирования теломеразного комплекса. Несмотря на многолетние исследования функционирования теломеразы, многие аспекты функционирования этого комплекса остаются неизвестными. Особенное место в функционировании теломеразы занимает процесс биогенеза и сборки активного комплекса. Основные исследования в этой области обходят этот вопрос стороной, сосредоточив внимание на ферментативной активности, изучении молекулярного механизма катализа и различные другие аспекты именно функционирования фермента. Понимание процессов биогенеза, сборки активного комплекса и вклада в эти процессы, казалось бы, второстепенных участников является необходимым для установления механизмов, лежащих в основе активации теломеразного комплекса в процессе онкотрансформации клеток, а также физиологических процессов активации теломеразы при регенерации тканей, иммунном ответе, функционировании стволовых клеток. Никита Михайлович проявил себя аккуратным экспериментатором, освоившим широкий спектр методов исследования разных объектов. Работа с компонентами теломеразы требует определенных навыков. Их малое количество в клетке, а также быстрая гибель клеток при их отсутствии усложняют задачу исследователя. В работе Никита Михайлович провел изучение белка Est3 теломеразного комплекса дрожжей *Hansenula polymorpha*. Белок Est3 изучен плохо и сведения, полученные ранее, отличаются для разных видов дрожжей. Сведения, полученные Никитой Михайловичем в своей работе, позволяют утверждать, что белок Est3 необходим для сборки теломеразного комплекса дрожжей, а его отсутствие не только блокирует сборку теломеразного комплекса, но и приводит к деградации или подавлению экспрессии основного компонента теломеразы – ее обратной транскриптазы. Во второй части работы Никита Михайлович исследовал влияние посттрансляционной модификации, поли(АДФ-рибозил)ирования, на сборку и функционирование теломеразного комплекса человека. Оказалось, что нарушение поли(АДФ-рибозил)ирования белков H/АСА-комплекса модулирует их связывание с РНК-партнерами, в том числе с теломеразной РНК человека, а ингибирование активности PARP1 приводит к существенной стабилизации теломеразного комплекса, что способствует удлинению теломер и изменениям в их

структуре. Ингибиторы PARP1 применяют для терапии онкологических заболеваний и полученные сведения об одновременной активации теломеразы очень важны для разработки стратегий лечения такими препаратами.

В заключении, нужно сказать, что Никита Михайлович Шепелев, по своему уровню понимания предмета, способности выполнять сложнейшую работу и анализировать результаты, сопоставляя их с данными других исследователей, является зрелым, настоящим ученым. Его диссертационная работа без сомнений соответствует всем предъявляемым требованиям, а Никита Михайлович Шепелев достоин присуждения степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.9. Биоорганическая химия и 1.5.3. Молекулярная биология (химические науки).

Работа выполнена на кафедре химии природных соединений Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, а также в Центре молекулярной и клеточной биологии Сколковского института науки и технологий.

Научный руководитель

Рубцова Мария Петровна
доктор химических наук, профессор