

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Шепелева Никиты Михайловича  
«НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ТЕЛОМЕРАЗНОГО  
КОМПЛЕКСА У ДРОЖЖЕЙ И ЧЕЛОВЕКА», представленной к защите на  
соискание учёной степени кандидата химических наук по специальностям  
1.4.9. Биоорганическая химия и 1.5.3. Молекулярная биология**

Диссертационная работа Шепелева Н.М. посвящена исследованию роли вспомогательных белков в функционировании теломеразного комплекса. В результате деятельности этого комплекса длина теломерных участков хромосом клетки увеличивается или сохраняется на постоянном уровне, компенсируя таким образом концевую недорепликацию и позволяя клетке делиться неограниченно долго. В качестве первого объекта исследования Никита Михайлович выбрал белок Est3 теломеразного комплекса дрожжей *H. polymorpha*. Ввиду того, что данный штамм дрожжей является термотолерантным, его исследования представляют значительный научный интерес в первую очередь из-за возможности наработки в нём стабильных белков для структурных исследований. В работе Шепелева Н.М. впервые показано, что белки Est1 и Est3 взаимно влияют на ассоциацию друг друга с теломерной РНК, кроме того показана принципиальная важность белка Est3 для функционирования теломеразного комплекса дрожжей *H. polymorpha*, обнаружены, как сходства, так и различия роли данного белка в указанном штамме по сравнению с другими штаммами дрожжей *S. cerevisiae* и *C. albicans*. Второй задачей диссертации являлось исследование посттрансляционной модификации белков DKC1 и GAR1 теломеразного комплекса человека. Актуальность данного направления так же не вызывает вопросов, поскольку клетки 85 % раковых опухолей обладают теломеразной активностью, поэтому считается, что активация теломеразы является одним из событий на пути клетки к злокачественному перерождению. В рамках этой работы Шепелевым Н.М. с использованием четырёх различных подходов было показано, что ПАРирование влияет на связывание РНК белками H/ACA-комплекса DKC1 и GAR1.

Отдельно хотелось бы отметить, что несмотря на ограниченный объем автореферата, в нём Никита Михайлович подробно рассмотрел не только основные эксперименты диссертации, на основании которых он делает ключевые выводы, но и ряд вспомогательных контрольных экспериментов. Такой подход говорит об осознанности диссертанта при выборе методов исследования, его внимательном подходе к проверке достоверности полученных им результатов.

Несмотря на вышеописанную значимость проведённой Шепелевым Н.М. работы, при прочтении автореферата возникли некоторые замечания:

1. Не вполне удачным представляется выбранное название диссертации, т.к. по столь общей формулировке довольно затруднительно определить основные результаты работы.
2. В исследованиях непарилирующихся мутантных форм белков DKC1 и GAR1 приводятся только косвенные подтверждения того, что данные множественные мутации не влияют на структуру и функции белков. На мой взгляд, работу могли бы украсить данные, например, по влиянию мутаций непосредственно на структуры белков, на взаимодействие данных белков друг с другом, либо на ферментативную активность.
3. Одним из безусловных достоинств работы является её выполнение на двух разных организмах, однако в тексте автореферата крайне мало данных о сравнении механизмов функционирования исследуемых белков в дрожжах и эукариотах. Возможно, данная информация присутствует в полном тексте диссертации, но и в автореферате можно было бы упомянуть, например, о регуляции функционирования дрожжевых гомологов исследованных белков DKC1 и GAR1, особенно в свете отсутствия у дрожжей белков PARP.

Указанные замечания несколько не умаляют многочисленных достоинств работы, которая является законченным и профессионально выполненным исследованием. Считаю, что работа Шепелева Н.М. соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, а её автор Шепелев Никита Михайлович заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.9. Биоорганическая химия и 1.5.3. Молекулярная биология.

Королев Сергей Павлович

кандидат химических наук,

ведущий научный сотрудник

отдела химии нуклеиновых кислот,

НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского

МГУ имени М.В. Ломоносова