

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 у дрожжей и человека. Многие аспекты биогенеза активного теломеразного комплекса остаются неизвестными, несмотря на то, что теломераза была открыта уже почти 40 лет назад. Большая часть исследований теломеразы сосредоточена на изучении ферментативной активности теломеразы, молекулярного механизма катализа и других аспектов функционирования теломеразы как фермента. Понимание процессов биогенеза и сборки активного комплекса, а также вклада в эти процессы, казалось бы, второстепенных участников является необходимым для точного установления механизмов, лежащих в основе активации теломеразы в процессе онкотрансформации клеток, а также физиологических процессов активации теломеразы при функционировании стволовых клеток, иммунном ответе, регенерации тканей. Никита Михайлович освоил широкий спектр методов исследования разных объектов и проявил себя аккуратным экспериментатором, так как работа теломеразой требует определенных навыков. Малое содержание теломеразы в клетке, наличие РНК в ее составе, а также быстрая гибель клеток при отсутствии компонентов теломеразы усложняют задачу исследователя. В первой части работы Никита Михайлович исследовал белок Est3 теломеразного комплекса дрожжей *Hansenula polymorpha*. Белок Est3 малоизучен, а сведения из литературы противоречивы при сравнении разных видов дрожжей. Результаты, полученные Никитой Михайловичем, указывают на то, что белок Est3 необходим для сборки теломеразного комплекса дрожжей, а его отсутствие не только препятствует сборке теломеразного комплекса, но и приводит к деградации или подавлению экспрессии ключевого компонента теломеразы – обратной транскриптазы. Во второй части своей 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. Полученные сведения об

активации теломеразы при снижении активности PARP1 очень важны для разработки стратегий лечения онкологических заболеваний препаратами, ингибирующими PARP1.

В заключении отмечу, 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

Донцова Ольга Анатольевна
доктор химических наук, профессор,
академик РАН