

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Шепелева Никиты Михайловича «Некоторые аспекты функционирования теломеразного комплекса у дрожжей и человека»**, представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. – Биоорганическая химия и 1.5.3. – Молекулярная биология

Диссертационная работа Шепелева Никиты Михайловича посвящена исследованию особенностей функционирования теломеразного комплекса у дрожжей и человека. Теломераза необходима для неограниченной пролиферации большинства типов раковых клеток путем поддержания длины их теломер, вследствие чего регуляция активности этого фермента относится к числу перспективных стратегий для разработки методов лечения онкологических заболеваний, а также для направленного воздействия на процессы регенерации и старения. В настоящее время нет полного представления обо всех участниках и регуляторных факторах теломеразного комплекса, как и понимания взаимодействий этих компонентов друг с другом. Диссертационная работа Шепелева Н.М., направленная на выявление ключевых принципов функционирования теломеразы в клетках дрожжей и высших эукариот, имеет важное фундаментальное и прикладное значение, ее актуальность не вызывает сомнений.

С использованием широкого набора современных экспериментальных подходов автором проведен анализ функций вспомогательного белка Est3 теломеразного комплекса дрожжей. Полученные результаты позволили установить, что белок Est3 принципиально необходим для активности теломеразы дрожжей *Hansenula polymorpha in vitro*. Установлен механизм взаимодействия вспомогательных белков с теломеразой дрожжей. Показано, что привлечение белка Est3 в теломеразный комплекс *H. polymorpha* происходит за счет взаимодействия с белком Est1, а не с теломеразной РНК; в свою очередь связывание белка Est1 с теломеразной РНК может зависеть от белка Est3.

Интересные и значимые результаты получены автором по изучению теломеразного комплекса человека. Основной акцент в этой части работы сделан на исследовании влияния посттрансляционной модификации белков, характерной только для высших эукариот – поли(ADP-рибозил)ирования, катализируемого поли(ADP-рибоза)полимеразами (PARP), в первую очередь PARP1, на функционирование теломеразы. Проведен анализ влияния PAR-илирования вспомогательных белков DKC1 и GAR1 на их способность взаимодействовать с РНК-партнерами, такими как теломеразная РНК, рибосомные и малые ядрышковые РНК. Показано, что введение мутаций по аминокислотным остаткам – мишеням PAR-илирования в исследуемых белках – приводит к различным эффектам в зависимости от белка и типа РНК. Важные для понимания роли

PARP1 в биогенезе и регуляции активности теломеразы данные получены в экспериментах по определению активности и стабильности теломеразного комплекса в клетках с подавленной экспрессией PARP1. Показано, что нокдаун PARP1 приводит к снижению содержания белков DKC1 и hTERT и увеличению количества теломеразной РНК. Ингибирование PARP1 также ведет к увеличению активности теломеразы. Таким образом, в данной работе впервые показано влияние поли(ADP-рибозил)ирования на сборку и активность теломеразного комплекса человека.

Автореферат написан понятным языком, содержит большое количество иллюстраций. Выводы работы четко сформулированы и подтверждены экспериментальными данными.

Работа Шепелева Н.М. является завершенным научным исследованием, выполненным на высоком научном и методическом уровне. Полученные автором результаты значительно расширяют представление о механизмах функционирования и регуляции активности теломеразных комплексов у дрожжей и человека. Основные результаты, полученные диссертантом, представлены в 3-х статьях, опубликованных в международных изданиях с высоким рейтингом, а также доложены на международных и всероссийских научных конференциях. Учитывая высокий уровень исследований, большую теоретическую и практическую значимость полученных результатов, а также их достаточно полное отражение в публикациях, считаю, что диссертация Н.М. Шепелева 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, и автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. – Биоорганическая химия и 1.5.3. – Молекулярная биология.

Ведущий научный сотрудник лаборатории биоорганической химии ферментов ФГБУН ИХБФМ СО РАН,

д.х.н.

_____ Н.И. Речкунова

04.12. 2023

Учреждение: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН ИХБФМ СО РАН)

Официальный адрес: 630090 Россия, г. Новосибирск, пр-т Лаврентьева, д. 8, ИХБФМ СО РАН
Тел. (383) 363-51-95, E-mail: nadyarec@niboch.nsc.ru

Подпись Н.И. Речкуновой заверяю

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН, к.б.н. _____ Е.Б. Логашенко