

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Ажибека Дулата Мейирбековича
«Ингибирование теломеразы человека», представленной на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия

Главная роль в поддержании длины теломер у эукариот отводится теломеразе и белкам защитного теломерного комплекса. Известно, что укорочение теломерных районов ДНК до критических значений может служить сигналом к репликативному старению соматических клеток, дестабилизации хромосом и запуску запрограммированной гибели клеток. Выявлено, что теломераза проявляет свою активность в стволовых, половых, слизистых клетках кишечника, в незрелых и зрелых лимфоцитах, а также во многих опухолевых клетках. В зависимости от типа опухоли теломераза активируется на разных стадиях заболевания, попадая под действия факторов тех или иных систем регуляции. Поиск новых методик и препаратов для подавления активности данного фермента в опухолевых клетках является актуальным и перспективным направлением. Автор исследования изучил способность низкомолекулярных соединений и новых химерных ингибиторов теломеразы олигонуклеотидной природы подавлять работу фермента и определил стадию биогенеза теломеразы, на котором происходило ингибирование.

Проделана большая работа по оптимизации адекватной системы измерения теломеразной активности для выявления ингибиторов теломеразы различной природы. Получены клетки HEK293E с эписомально реплицирующимися плазмидами с компонентами теломеразы hTR и hTERT, в которых повышен уровень экспрессии теломеразы. В качестве плюса разработанного метода следует отметить учет влияния исследуемых веществ на полимеразную цепную реакцию, использующуюся для усиления сигнала при измерении активности фермента. Такие методические разработки были совершенно необходимы и свидетельствуют о грамотном подходе к решению поставленной задачи. Были созданы химерные олигонуклеотиды, состоящие из двух модифицированных олигонуклеотидов, соединенные нуклеотидным линкером и комплементарные разным участкам теломеразной РНК, которые ингибируют активность теломеразы на прямую и эффективно блокируют сборку теломеразного комплекса в клетке. Показано, что усиление ингибирования теломеразы в клетке химерными олигонуклеотидами обеспечивается увеличением их стабильности за счет защиты на 5'-конце.

В работе был использован ряд современных молекулярно-биологических и гено-инженерных методов. Полученные данные вносят существенный вклад в изучение

биогенеза теломеразы, ее структурных особенностей и разработку более эффективных селективных ингибиторов теломеразы с потенциалом противоопухолевых препаратов. Выводы диссертационной работы соответствуют полученным результатам.

Исследование Ажибека Д.М. представляет собой законченную научную работу, открывающую перспективу для развития новых подходов таргетной терапии онкологических заболеваний. По актуальности темы, научному уровню и значимости полученных результатов диссертационная работа Ажибека Д.М. соответствует всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук. Ажибек Д.М. заслуживает присвоения ему искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия.

к.б.н.

Блинова Е.А.

Н.с. лаб. клинической иммунопатологии
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт фундаментальной и клинической
иммунологии»,
г. Новосибирск 630099, ул. Ядринцевская, д. 14
тел. (383)227-01-35
blinovaelena-85@yandex.ru

3 февраля 2015 г.

Личную подпись Е.А. Блинова
заверяю
Ученый секретарь НИИФКИ
«3» февраля 2015 г.



Кавришова Е.А.