

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Сергеева Александра Вячеславовича «Влияние противоопухолевых препаратов, связывающихся с ДНК, на функционирование ДНК-метилтрансферазы Dnmt3a»**, представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия.

Диссертационная работа Александра Вячеславовича Сергеева посвящена исследованию влияния химиотерапевтических препаратов на реакцию метилирования ДНК осуществляемую ДНК-метилтрансферазой Dnmt3a.

Известно, что нарушение профиля метилирования ДНК может приводить к возникновению и развитию опухолей. Кроме того, во многих раковых опухолях наблюдается гиперметилирование CpG-участков в промоторных областях генов-супрессоров опухолей и генов белков-участников репарации ДНК. Поскольку ДНК является одной из основных мишеней противоопухолевых препаратов, то изменение структуры ДНК под их воздействием может оказывать влияние на работу ДНК-метилтрансфераз и, как следствие, менять профиль метилирования ДНК. В связи с этим, целью диссертационной работы Сергеева А.В. стало определение молекулярного механизма влияния используемых в клинической практике противоопухолевых препаратов на работу *de novo* ДНК-метилтрансферазы Dnmt3a.

Автором были выбраны противоопухолевые препараты, взаимодействующие с ДНК по различным механизмам: путем встраивания в полинуклеотидные цепи (6-тиогуанин), связывания с малой бороздкой ДНК (оливомицина и оливамид), интеркаляции (доксорубицин), а также кураксин CBL0137, сочетающий два последних механизма взаимодействия. С использованием классических биохимических и современных физико-химических методов было показано, что все изученные ненуклеозидные препараты ингибируют ДНК-метилтрансферазу Dnmt3a с микромолярными значениями IC50. Получены данные о том, что ингибирование происходит за счет связывания с ДНК-дуплексами, а молекулярный механизм ингибирования зависит от типа ДНК-связывающего препарата. Влияние 6-тиогуанина на реакцию метилирования зависело от положения этого остатка относительно CpG-сайта метилирования (в самом сайте или рядом с ним).

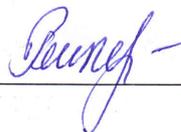
Важным для дальнейшего поиска эффективных ингибиторов ДНК-метилтрансфераз является установленный автором факт, что из использованных в работе препаратов самым сильным ингибитором Dnmt3a является кураксин CBL0137. Значительный интерес представляет результат о способности кураксина CBL0137 и

оливамида увеличивать мРНК генов, экспрессия которых эпигенетически подавлена в клетках рака молочной железы MCF-7. Таким образом, автором выполнен цикл исследований о возможном эпигенетическом вкладе в механизм противоопухолевого действия исследованных препаратов.

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

Работа Сергеева А.В. является завершенным научным исследованием, выполненным на высоком научном и методическом уровне. Приятно отметить, что основные результаты, полученные диссертантом, опубликованы в 4 международных и переводных журналах. Учитывая высокий уровень исследований, большую теоретическую и практическую значимость полученных результатов, а также их достаточно полное отражение в публикациях, считаю, что автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия.

Старший научный сотрудник лаборатории биорганической химии ферментов ФГБУН ИХБФМ СО РАН,  
к.х.н., доцент

 Н.И. Речкунова

Научный сотрудник лаборатории биорганической химии ферментов ФГБУН ИХБФМ СО РАН,  
к.х.н.  
07.10. 2021

 Ю.С. Красикова

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

Подписи Н.И. Речкуновой и Ю.С.Красиковой заверяю  
Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН, к.х.н.



 П. Е. Пестряков