

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Драчковой И.А. «Влияние ассоциированных с наследственными заболеваниями однонуклеотидных замен в ТАТА-боксах на взаимодействие с ТАТА-связывающим белком», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Специфические нуклеотидные последовательности промотора и области вокруг него служат кодом, который определяет когда, где и с какой эффективностью будут транскрибироваться отдельные гены. Этот код состоит из последовательностей трех типов: кор-промотора, проксимальной области промотора и более удаленных от промотора дистальных последовательностей. ТАТА-бокс, расположенный на расстоянии ~30 п.н. от старта транскрипции, наиболее изученный кор-промоторный элемент. Взаимодействие ТВР (ТВР – ТАТА-Binding Protein) с ТАТА-боксом запускает сборку базального комплекса транскрипции РНК-полимеразы II и определяет точность расположения транскрипционной машины относительно стартового нуклеотида. От нуклеотидной последовательности ТАТА-бокса и контекста, в котором он находится, зависит сродство к нему ТВР, субъединицы базального фактора транскрипции TFIID, влияющее на активность промотора.

В этой связи диссертационная работа Драчковой И.А., посвященная экспериментально-биоинформационному анализу влияния функционально значимых однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в сайте связывания ТВР на взаимодействие с ТВР, является актуальным научным исследованием, а обоснованность постановки задач, выполненных в ходе работы, не вызывает сомнений.

В ходе работы создана коллекция аннотированных SNPs в сайтах связывания ТВР, для которых показана возможность участия в формировании наследственной предрасположенности человека к заболеваниям. Впервые установлено, что функционально значимые SNPs в сайтах ТВР вызывают изменение аффинности ТВР/ТАТА. При этом снижение аффинности происходит за счет уменьшения константы скорости ассоциации, а в 70% случаев снижение константы скорости ассоциации также сопровождается снижением константы скорости диссоциации. Следует отметить, что в рамках данной работы взаимодействие ТВР с модельными ДНК-дуплексами, содержащими последовательность ТАТА-боксов, описывали простым одностадийным механизмом, что позволило рассчитать константы скорости ассоциации и диссоциации, а также равновесную константу диссоциации комплекса ТВР/ТАТА. Однако согласно литературным данным, например Arkova *et al*, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 2017, известно, что механизм образования специфического комплекса ТВР с ДНК включает несколько стадий взаимодействия. Поэтому возникает вопрос, может ли повлиять упрощение механизма взаимодействия на интерпретацию полученных результатов? Возможно, в тексте диссертации соискатель описывает особенности образования комплексов различного типа между ТВР и ДНК, а объем автореферата не позволил включить эту информацию.

В целом диссертационная работа Драчковой И.А. является завершенным исследованием, в котором получены новые результаты в области молекулярной биологии. Основные результаты диссертации опубликованы в международных и российских

научных журналах, докладывались на международных и всероссийских конференциях. Указанные выше замечания не влияют на общую положительную оценку работы. Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Драчкова Ирина Альбертовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Ведущий научный сотрудник
Лаборатории исследования модификации
биополимеров Федерального государственного
бюджетного учреждения науки «Институт
химической биологии и фундаментальной медицины»
Сибирского отделения Российской академии наук,
доктор химических наук

Кузнецов Н.А.

07 июня 2021 г.



Почтовый адрес:

Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения
Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8.
Тел. +7 (383) 363-51-74
E-mail: Nikita.Kuznetsov@niboch.nsc.ru