

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ирины Альбертовны Драчковой
«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

Диссертационная работа И.А. Драчковой представляет новое решение одной из важнейших задач современной молекулярной биологии – выяснение молекулярных механизмов манифестации генетической изменчивости в виде предрасположенности к наследственным заболеваниям у человека, - в частном случае самого первого шага инициации транскрипции генов эукариот, когда ТАТА-связывающий белок (ТВР) связывается с промотором гена и смещает равновесие от плотной упаковки этого промотора в нуклеосому к сборке его преинициаторного комплекса. Нежизнеспособность нокаутных гомозиготных по гену *TBP* животных уже на стадии бластулы, когда исчерпывается запас материнских молекул ТВР, свидетельствует о необходимости связывания ТВР с промоторами их генов для первичной инициации их транскрипции. Это делает тему диссертации И.А. Драчковой особенно актуальной.

В своем диссертационном исследовании соискатель, прежде всего, из литературных источников собрала исчерпывающую коллекцию таких SNP, которые были локализованы вблизи общепринятого оптимального положения сайта связывания ТВР-промотор относительно стартов транскрипции генов человека и при этом были клинически ассоциированы с заболеваниями по неясным на тот момент причинам. Затем с использованием метода задержки электрофоретической подвижности комплексов ДНК-белок (EMSA) в равновесных и неравновесных условиях *in vitro* она систематически одну за другой измерила величины сродства рекомбинантного ТВР человека к олигодезоксирибонуклеотидам, идентичным аллельным вариантам SNP из собранной коллекции. Наконец, И.А. Драчкова сравнила между собой полученные экспериментальные величины равновесной константы диссоциации K_D для комплексов ТВР с нормальными и с патогенными вариантами промоторов генов человека, а также таковые величины времени полураспада $t_{1/2}$, констант скорости ассоциации (k_a) и диссоциации (k_d) этих комплексов. В результате, автор обнаружила достоверное различие между этими величинами в качестве молекулярно-биологического критерия патогенности минорного аллеля того или иного SNP в сравнении с анцестральным аллелем этого SNP как нормы. При этом отношение величин равновесной константы диссоциации K_D комплекса ТВР-промотор для нормального и патогенного аллелей SNP превышало пороговое значение 1.5, а таковое отношение для константы скорости ассоциации k_a превышало порог

2.5, что у 70% проверенных SNP сопровождалось частично компенсирующим изменением величины константы скорости диссоциации k_d . По моему мнению, эти экспериментальные наблюдения автора значительно обогащают научную картину молекулярных механизмов патогенного проявления изменчивости промоторов генов человека в виде предрасположенности к заболеваниям.

Автореферат позволяет получить исчерпывающее представление обо всей диссертационной работе в целом. Статистически значимые корреляции между результатами молекулярно-биологических измерений И.А. Драчковой и биоинформатическими оценками независимых авторов исключают любые сомнения в оригинальности, подлинности и достоверности ее результатов. Эти результаты адекватно обобщены соискателем в качестве Выводов, которые соответствуют цели и задачам исследования, а также теме диссертации.

Список публикаций по теме диссертации свидетельствует о том, что все представленные в ней результаты успешно прошли рецензирование как в российских, так и в зарубежных журналах из Перечня ВАК.

Всё это вместе взятое позволяет заключить, что диссертационная работа И.А. Драчковой на тему «Влияние ассоциированных с наследственными заболеваниями однонуклеотидных замен в ТАТА-боксах на взаимодействие с ТАТА-связывающим белком» - это законченное научное исследование, чья актуальность, новизна и научно-практическая значимость соответствует всем требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

11 июня 2021

Пономаренко

Заведующий сектором регуляторной компьютерной геномики,
Федеральный Исследовательский Центр «Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)

доктор биологических наук

М.П. Пономаренко

Почтовый адрес:

Пономаренко Михаил Павлович,

ИЦиГ СО РАН, проспект академика Лаврентьева, д. 10, Новосибирск, 630090
тел.: +7 (383) 3634963*1311, факс: +7 (383) 3331278, e-mail: pon@bionet.nsc.ru



Подпись Пономаренко М.П.
иис
Подпись удостоверяю за канцелярией
ИЦиГ СО РАН
«11» июня 2021 г.