

Отзыв

**кандидата химических наук Петрусовой Ирины Олеговны
на автореферат диссертации Драчковой Ирины Альбертовны
«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**

Актуальность исследования Драчковой И.А. не вызывает сомнений, как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения. Данное исследование представляет собой работу, выполненную с привлечением современных экспериментальных подходов и нацеленную на разработку и применение методики селективной детекции функционально значимых однонуклеотидных замен (SNP) в цис-регуляторном элементе эукариот ТАТА-боксы – сайте ДНК эукариот, с которым взаимодействует белок преинициаторного комплекса РНК-полимеразы II, ТВР (ТАТА-binding protein).

Целью работы было установление влияния функционально значимых замен в сайте связывания ТВР человека на взаимодействие ТВР с ТАТА боксом, а также экспериментальная проверка модели и уравнения пошагового связывания ТВР с ТАТА-боксом.

С использованием полученного ею препарата рекомбинантного белка ТВР Ириной Альбертовной впервые показана разница во взаимодействии с ТВР консенсусного ТАТА бокса, ТАТА-подобного элемента и последовательности, не содержащей ТАТА бокса. Впервые показано, что функционально значимые однонуклеотидные замены в сайтах связывания ТВР вызывают изменение сродства ТВР к ТАТА-боксам в составе модельных олигонуклеотидов, при этом равновесная константа диссоциации комплекса меняется в широком диапазоне – от 1,5 до 31 раза. Эти изменения обусловлены кинетическим контролем связывания и, соответственно, изменением скоростей ассоциации и диссоциации комплексов ТВР/ТАТА и соответствуют биохимическим проявлениям заболеваний.

В результате работы получены значимые для науки результаты, а именно:

создана коллекция аннотированных однонуклеотидных замен в сайтах связывания ТВР; показана возможность их участия в формировании наследственной предрасположенности человека к ряду заболеваний, включая моногенные и мультифакторные. Данный результат иллюстрирует тот тезис, что прогноз влияния однонуклеотидных замен на аффинность ТВР/ТАТА в целом соответствует ранее опубликованным данным об их биохимических проявлениях; в 74% случаев эти прогнозы оказались статистически достоверными.

Автореферат написан хорошим языком и хорошо проиллюстрирован. Приведены рисунок, на котором представлена схема постановки эксперимента по связыванию белка с олигодезоксинуклеотидами, графики, иллюстрирующие степень соответствия экспериментальных данных результатам оценки средства *in silico*, а также таблицы с данными о связи однонуклеотидных замен в ТАТА боксах с наследственной предрасположенностью человека к заболеваниям и о влиянии однонуклетидных замен на равновесные и кинетические константы связывания ТВР с модельными олигодезоксинуклеотидами. Таким образом, знакомство с авторефератом дает достаточно полное представление о методах и результатах выполненного исследования.

Анализ автореферата Драчковой Ирины Альбертовны «Влияние ассоциированных с наследственными заболеваниями однонуклеотидных замен в ТАТА-боксах на взаимодействие с ТАТА-связывающим белком», позволяет сделать вывод о том, что данная работа является серьезным исследованием, отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением № 842 Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Драчкова Ирина Альбертовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Кандидат химических наук (диплом ХМ № 013110)
старший научный сотрудник
Федерального государственного
Бюджетного учреждения науки
Институт химической биологии
и фундаментальной медицины
(ИХБФМ СО РАН)

Контактные данные
Адрес: 630090 Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 8
тел. 8-383 -363-51-94
Эл. почта: irapetru@niboch.nsc.ru

подпись подтверждаю

18.06.2021г.

