

## 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

Одним из активно развивающихся направлений молекулярной генетики и молекулярной биологии является выявление однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) кандидатных генов и определение связей между вариантом ДНК и патологией. В работе Драчковой И.А. впервые изучалось влияние SNP ТАТА-боксов, ассоциированных с моногенными заболеваниями человека, такими как альфа-, бета- и дельта-талассемии различной степени тяжести, гемофилия Лейдена и др., на взаимодействие ТАТА-связывающего белка. Автором впервые составлена библиотека SNPs ТАТА-боксов, ассоциированных с повышенным риском наследственных заболеваний, подтвержденных клинически и молекулярно-биологически. С использованием уравнения трехшагового связывания *in silico* сделан прогноз влияния SNP в ТАТА-боксах на аффинность ТВР/ТАТА. На основании проведенных экспериментальных исследований с помощью метода количественного EMSA диссертантом впервые получены данные о влиянии SNP на аффинность взаимодействия ТВР с ТАТА-боксами, которая изменяется в диапазоне от 2 до 31 раза. Диссертантом впервые измерены скорости образования и распада комплексов ТВБ/ТАТА с мишеневыми участками – «дикими» и минорными аллелями. Показано, что скорость образования комплексов, выраженная константой ассоциации,  $k_a$ , изменяется для минорных аллелей от 8 до 36 раз по сравнению с «диким» типом. Скорость распада комплексов, выраженная константой диссоциации,  $k_d$ , изменяется в меньшей степени – в среднем в 3 раза. Таким образом, диссертантом впервые показано, что изменение аффинности взаимодействия транскрипционного фактора – ТВР - с мишеневыми участками ДНК, ТАТА-боксами и ТАТА-подобными элементами, реализуется через изменение скоростей ассоциации и диссоциации комплексов. Таким образом, диссертантом впервые получены термодинамические и кинетические характеристики комплексов ТВР с олигодезоксинуклеотидами, идентичными ТАТА-боксам с фланкирующими нуклеотидами здоровых и пациентов с минорными аллелями

ряда генов человека, которые ассоциированы с повышенным риском возникновения некоторых моногенных заболеваний, а также делающих вклад в полигенные заболевания.

Статистическая обработка экспериментальных данных показала, что они хорошо коррелируют с прогнозами, сделанными с помощью уравнения пошагового связывания ( $r = 0.822$  при  $\alpha < 10^{-7}$ ), и с тяжестью заболеваний. Выводы, сделанные диссертантом, полностью соответствуют полученным результатам.

Содержание автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа Драчковой Ирины Альбертовны является самостоятельным и логическим исследованием, выводы которого обоснованы, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Аркова Ольга Владимировна

к.б.н. (по специальности 03.02.07 – генетика), н.с.

8-980-007-7984, forarkova@mail.ru

Место работы: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 34/5, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена Российской академии наук (ИБГ РАН)

ПОДПИСЬ О.В. Арковой

**ЗАВЕРЯЮ**

М. ДИРЕКТОРА ИБГ РАН



МАНСУРОВА Г.В.