

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Арковой Ольги Владимировны «Изучение потенциально функционально значимых полиморфизмов ТАТА-боксов промоторов генов липидного метаболизма человека», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика

Работа Арковой Ольги Владимировны посвящена экспериментально-компьютерному исследованию неаннотированных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism) ТАТА-боксов промоторов некоторых генов липидного метаболизма человека. SNP ТАТА-боксов и контекста, в котором они находятся, могут влиять на сродство к ТАТА-связывающему белку, запускающему сборку транскрипционного комплекса, и вносить вклад в наследственные заболевания человека, как моногенные, так и полигенные, комплексные: гипертония, артриты, онкологические, сердечно-сосудистые заболевания и другие. Поэтому определение среди множества неисследованных SNP тех, которые могут оказывать влияние на фенотипические признаки человека и принимать участие в развитии наследственных заболеваний, является актуальной задачей.

С использованием разработанного в Институте цитологии и генетики СО РАН ресурса "Web-сервис SNP_TATA_Comparator" автором выбраны среди неаннотированных SNP те, которые по прогнозам могут влиять на сродство ТАТА-связывающего белка (ТВР) к ТАТА-боксам, и проведена их экспериментальная верификация *in vitro* (метод задержки в геле, stopped flow, FRET с использованием флуоресцентных красителей) и *ex vivo* на культуре клеток человека. Немаловажно, что такое комплексное исследование проводится впервые как в нашей стране, так и за рубежом. В работе показана хорошая корреляция прогнозируемого влияния SNP на аффинность ТВР/ТАТА и влияния, полученного экспериментально.

Изучение молекулярного механизма, с помощью которого осуществляется влияние SNP ТАТА-боксов на сродство к ТАТА-связывающему белку, позволило О.В. Арковой впервые в мире показать, что изменение аффинности ТВР к ТАТА-боксам происходит за счет изменения скоростей образования и распада комплексов ТВР/ТАТА и, соответственно, времени их полужизни. Автором рассмотрено взаимодействие ТВР/ТАТА в режиме реального времени в первые секунды взаимодействия и показано, что ТВР одновременно связывает и изгибает ДНК ТАТА-бокса, что согласуется с данными, полученными другими авторами. Также показано, что при взаимодействии происходит многократное

изменение конформации ДНК ТАТА-бокса, зависящее от концентрации ТВР. Дополняют проведенное исследование результаты на культурах клеток человека, показывающие тесную корреляцию ($r = 0,99$) с прогнозами влияния SNP ТАТА-боксов и на экспрессию репортерного гена люциферазы.

Полученные Арковой О.В. результаты вносят значимый вклад в генетику, молекулярную медицину и молекулярную биологию и в будущем могут использоваться врачами для доклинической проверки SNP на вероятность их влияния на здоровье конкретного человека, что ускорит постановку правильного диагноза и сократит экономические затраты на него.

На основании знакомства с авторефератом полагаю, что диссертационная работа Арковой Ольги Владимировны является полноценным научным исследованием, выполненным на высоком научном уровне, представленные в ней выводы достоверны и обоснованы. Диссертация отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а ее автор, Аркова Ольга Владимировна, без сомнения, заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности «генетика» - 03.02.07.

Руководитель лаборатории молекулярных
механизмов свободнорадикальных процессов
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт экспериментальной и
клинической медицины» (НИИЭКМ),

доктор медицинских наук (шифр специальности:

14.03.03 — патологическая физиология) *Меньщикова* Меньщикова Е.Б.

02 февраля 2018 г.

Контакты:

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2;

телефон +7-(383) 333-64-56;

e-mail lemen@centercem.ru

