

## ОТЗЫВ

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.

Диссертационная работа Драчковой И.А. посвящена экспериментальной верификации модели и уравнения пошагового связывания одного из ключевых транскрипционных факторов РНК-полимеразы II – ТАТА-связывающего белка. Изучение влияния SNP в консенсусных последовательностях сайтов связывания транскрипционных факторов, равно как изучение влияния данных полиморфизмов на развитие генетически-опосредованных заболеваний, является важной и востребованной научной задачей. Автором, про помощи хорошо разработанного и многократно проверенного метода количественного EMSA показаны изменения кинетики связывания ТВР - одного из важнейших белков пре-инициаторного комплекса РНК-полимеразы II и ТАТА-бокса, несущего ряд вариаций последовательности, в том числе характерных для ряда генетических заболеваний. Показано изменение кинетики связывания ТВР с ТАТА-бокс, измерены константы связывания для разных вариантов консенсусной последовательности. В свете вышесказанного, цель исследования представляется актуальной, а постановка задач выглядит последовательной и обоснованной.

Для достижения поставленных целей создана коллекция аннотированных SNPs в сайтах связывания ТВР, для которых показана возможность участия в формировании наследственной предрасположенности человека к заболеваниям, и для каждой последовательности был сделан прогноз влияния SNP в ТАТА-боксе на аффинность ТВР/ТАТА с использованием уравнения пошагового связывания. Впервые установлено, что функционально значимые SNPs в сайтах ТВР вызывают изменение аффинности ТВР/ТАТА. Показано, что снижение аффинности происходит в основном за счет уменьшения константы скорости ассоциации, а в 70% случаев снижение константы скорости ассоциации также сопровождается снижением константы скорости диссоциации. Высокие коэффициенты линейной корреляции экспериментальных данных, полученных *in vitro* с прогнозами *in silico* свидетельствуют о том, что биоинформатическая модель успешно прошла этап экспериментальной верификации и может быть использована для поиска кандидатных SNPs.

Есть несколько рекомендаций и замечаний, которые никак не умаляют достоинств проделанной работы. Автору стоило несколько подробнее сформулировать раздел «Материалы и Методы», в котором конкретнее сформулировать подходы по созданию биоинформатической модели. Также стоило верифицировать полученные данные путем проверки вариантов ТАТА-бокс на способность инициировать транскрипцию *in vivo* (хотя

присутствуют ссылки на ряд работ, в которых некоторые варианты из использованных проверялись). Тем не менее, работа проделана добросовестно: полученные данные кинетики связывания для большого количества вариаций ТАТА-боксов позволят в будущем расширить научное представление о формировании пре-инициаторного комплекса, уточнить механизмы инициации транскрипции генов, ассоциируемых с генетически-опосредованными заболеваниями, и выявить роль SNP в регуляторных элементах, управляющих транскрипцией этих и, возможно, иных генов.

Диссертационная работа Драчковой И.А. является самостоятельным, логически завершенным исследованием. Достоверность и новизна полученных результатов не вызывают сомнений. Выводы диссертации обоснованы и отвечают поставленным задачам. Основные результаты диссертации прошли рецензирование, и опубликованы в т.ч. в международных журналах. 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.

К.Б.Н., научный сотрудник лаборатории клеточной биологии  
Института биологии развития им. Н.К.Кольцова РАН  
119334, Москва, ул. Вавилова, д.26  
Тел. +7 (499) 135-33-22  
e-mail: [kalabusheva.e@gmail.com](mailto:kalabusheva.e@gmail.com)

Калабушева Е.П.

Подпись Калабушевой Е.П. заверяю  
Ученый секретарь Института биологии развития им. Н.К.Кольцова РАН,  
К.б.н.

Хабарова М.Ю.

18 июня 2021г.

