

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

В результате завершения проекта «1000 геномов» выявлены десятки миллионов однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) регуляторных районов генов, что обострило проблему их аннотации – определения фенотипических проявлений и повышенной предрасположенности к тем или иным наследственным заболеваниям. Очевидно, что без компьютерного анализа такого количества данных не обойтись. Поэтому работа Арковой О.В., посвященная компьютерно-экспериментальному выявлению среди неисследованных ОНП потенциально значимых для здоровья человека, является актуальной.

В ходе проведенного исследования автором создана электронная библиотека из 388 ОНП ТАТА-боксов генов пищевого поведения человека, и в результате анализа *in silico* с использованием Web сервиса SNP\_TATA\_Comparator (разработан в ИЦиГ СО РАН) отобраны ОНП, которые по прогнозам с довольно высокой вероятностью могут влиять на сродство к ТАТА-связывающему белку (ТСБ).

Эксперименты *in vitro* с использованием таких методов генной инженерии, молекулярно-биологических и биофизических методов как трансформация ДНК, наработка рекомбинантного ТАТА-связывающего белка, получение радиоактивно меченных олигонуклеотидов, отделение комплексов ТСБ/ТАТА от не связавшихся олигонуклеотидов, метод остановленной струи и резонансного переноса флуоресцентной энергии и др. показали хорошую корреляцию ( $r = 0,89$ ) прогнозов и экспериментальных результатов по влиянию отобранных ОНП на сродство ТСБ к олигонуклеотидам, идентичным ТАТА-боксам с фланкирующими последовательностями изучаемых генов.

Важным результатом работы является демонстрация влияния выбранных ОНП ТАТА-боксов на экспрессию репортерного гена LUC в культуре клеток человека HCT116 и корреляция с влиянием на сродство ТСБ к ТАТА-боксам ( $r = 0,99$ ). Такой результат впервые получен экспериментально и является важным вкладом в биохимию и молекулярную биологию. Хочется отметить также вклад Арковой О.В. в решение вопроса о молекулярном механизме, с помощью которого ОНП влияют на сродство ТСБ/ТАТА и на фенотипические признаки человека – это изменение времени полураспада (полужизни) комплексов ТСБ с разными аллелями генов. Полученные результаты являются важными для понимания тонких механизмов, лежащих в основе наследственных заболеваний, и, конечно, пионерскими. В автореферате впервые изложены результаты изучения взаимодействия ТСБ с ТАТА-содержащими олигонуклеотидами, идентичными промоторам реальных генов человека, в режиме

реального времени. Показано, что ТСБ связывает и одновременно изгибает ДНК ТАТА-бокса, и изменений конформации ДНК тем больше, чем выше концентрация белка.

В целом полученные Арковой О.В. результаты имеют важное значение для генетики, молекулярной биологии и медицины, так как в будущем могут применяться врачами-клиницистами для проверки ОНП на их возможную значимость, что ускорит постановку правильного диагноза.

Таким образом, ознакомившись с авторефератом Арковой Ольги Владимировны, считаю, что диссертационная работа «Изучение потенциально функционально значимых полиморфизмов ТАТА-боксов промоторов генов липидного метаболизма человека» является полноценным научным исследованием, отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а ее автор, Аркова Ольга Владимировна, заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

Руководитель лаборатории геной инженерии  
структурного подразделения «Научно-исследовательский  
институт биохимии» Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский  
институт экспериментальной и клинической медицины» (НИИЭКМ),  
доктор биологических наук (шифры специальности:  
03.01.04 – биохимия,  
03.01.03 – молекулярная биология)



Беклемишев А.Б.

02 февраля 2018 г.

Контакты:  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2;  
телефон +7-(383) 306-44-71;  
e-mail beklem@niibch.ru

Личную подпись *Беклемишев А.Б.*  
Заверяю *Линькова О.И.*  
Начальник отдела кадров НИИЭКМ  
«*ОИ*» *ОИ* 20. *18.*

