

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Арковой Ольги Владимировны
«Изучение потенциально функционально значимых полиморфизмов ТАТА-боксов
промоторов генов липидного метаболизма человека»,

представленной на соискание степени кандидата биологических наук

по специальности 03.02.07 – генетика

Диссертация О.В.Арковой посвящена исследованию молекулярных механизмов генетической предрасположенности к заболеваниям человека на основе анализа нуклеотидных полиморфизмов. Одно из наиболее активно развивающихся направлений в этой области - выявление однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП, или SNP – single nucleotide polymorphism) кандидатных генов, ассоциированных с наследственными заболеваниями, анализ связи между определенным вариантом последовательности ДНК и патологией с помощью генетических, биоинформационных и молекулярно-биологических подходов. Выявление ОНП регуляторных районов генов, в частности, промоторов и ТАТА-боксов промоторов генов, изучение молекулярных механизмов, посредством которых нуклеотидные полиморфизмы сайтов связывания транскрипционных факторов могут оказывать влияние на фенотипические признаки, является актуальным и перспективным направлением.

Цель работы заключалась в формировании библиотеки неаннотированных ОНП ТАТА-боксов промоторов генов липидного гомеостаза человека и их анализе *in silico*, *in vitro* и *ex vivo* для выявления потенциально функционально значимых полиморфизмов.

В представленной работе впервые в мире проведено компьютерно-экспериментальное исследование, включающее поиск и экстракцию из баз данных ОНП ТАТА-боксов промоторов генов человека, компьютерный анализ последовательностей с использованием Web-сервиса SNP_TATA_Comparator для прогноза их значимости и экспериментальную верификацию *in vitro* и *ex vivo* на культуре клеток. Впервые получены кинетические характеристики комплексов белка ТВР с олигодезоксинуклеотидами, идентичными ТАТА-боксам с фланкирующими нуклеотидами анцестральных и минорных аллелей ряда генов человека, которые могут быть ассоциированы с повышенным риском возникновения нарушения липидного гомеостаза.

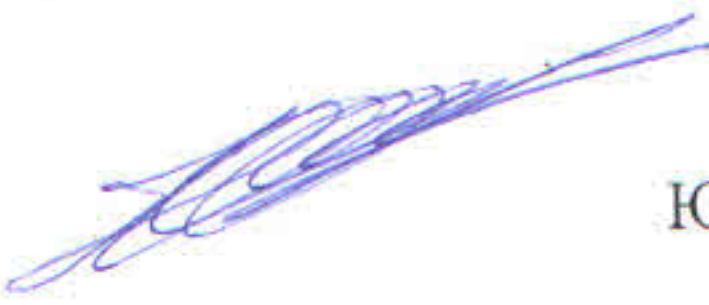
В работе О.В.Арковой органично сочетается компьютерный анализ и достаточно сложная, уникальная экспериментальная часть. Автором определены кинетические и термодинамические характеристики комплексов ТВР-ТАТА с помощью метода EMSA, определены в режиме реального времени кинетические характеристики комплексов ТВР/ТАТА методами остановленной струи и резонансного переноса энергии. О.В.Арковой получены плазмидные конструкции с анцестральными и минорными аллелями, содержащими полиморфизмы в ТАТА-боксах промоторов генов *LEP* и *CYP2A6*, рассмотрено их влияние на экспрессию репортерного гена *LUC*. Как показали эксперименты *ex vivo* на культуре клеток аденокарциномы кишечника и молочной железы, влияние выявленных ОНП на экспрессию репортерного гена *LUC* коррелирует со сродством ТВР/ТАТА.

Практическая значимость работы состоит в последующем применении результатов в генетике, молекулярной и практической медицине. Экспериментальная верификация с использованием различных молекулярно-биологических и биофизических методов, разработанного Web-сервиса SNP_TATA_Comparator, показала, что ОНП ТАТА-боксов действительно обладают потенциалом функциональной значимости. Результаты могут быть использованы в предиктивной и персонализированной медицине.

Автореферат представляет задачи, решаемые в диссертации, используемые методы и полученные результаты. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе, 9 статей в журналах из перечня Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Результаты были представлены и обсуждены на международных конференциях, в том числе серии BGRS в Новосибирске, получили одобрение ведущих специалистов. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключение обоснованы, работа представляет собой законченное научное исследование.

Диссертационная работа Арковой Ольги Владимировны «Изучение потенциально функционально значимых полиморфизмов ТАТА-боксов промоторов генов липидного метаболизма человека», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика, является завершенным научно-квалификационным исследованием, направленным на решение важной проблемы исследования регуляторных нуклеотидных полиморфизмов. Актуальность исследования, высокий методический уровень, новизна, теоретическая и практическая значимость работы позволяют сделать вывод о том, диссертация О.В. Арковой отвечает требованиям п.9 Положения "О присуждении ученых степеней" N 842 от 24 сентября 2013 г., с внесенными изменениями от 21 апреля 2016 г. № 335, предъявляемым к диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата биологических наук.

д.б.н., профессор РАН


Юрий Львович Орлов

Старший научный сотрудник Лаборатории эволюционной биоинформатики и теоретической генетики

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)

Почтовый адрес:
630090, Новосибирск, Россия, пр.ак.Лаврентьева,10
Телефон: +7(383) 363-49-80 Эл.почта: orlov@bionet.nsc.ru



Подпись 
Удостоверяю эту канцелярией
ИЦиГ СО РАН
«22» февраля 2018 г.