

## О Т З Ы В

на автореферат диссертации Никитиной Екатерины Александровны  
«Физиолого-генетический анализ механизмов патогенеза нейродегенеративных  
заболеваний с привлечением моделей на дрозофиле»,  
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по  
специальностям 03.03.01 – Физиология 03.02.07 – Генетика

Повышение уровня жизни в современном обществе приводит к росту продолжительности жизни человека, но из-за изменяющейся возрастной пропорции в пользу пожилых и усиленного воздействия различных стрессов на организм в целом в популяции человека наблюдается рост числа нейродегенеративных заболеваний. Поэтому актуальнейшая проблема современной биологии и медицины – понимание процессов, лежащих в основе развития нейродегенеративных заболеваний, ведущие клинические симптомы которых – это потеря памяти и двигательные нарушения. На разрешение этой проблемы направлена диссертационная работа Никитиной Екатерины Александровны «Физиолого-генетический анализ механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний с привлечением моделей на дрозофиле».

В качестве несомненных преимуществ работы можно отметить комплексный физиолого-генетический подход, позволивший автору охватить и связать воедино взаимодействие генетических и эпигенетических факторов, вносящих вклад в развитие нейродегенеративных заболеваний.

Центр внимания автора направлен на сигнальный каскад ремоделирования актина, в котором ключевая роль принадлежит сериновой протеинкиназе LIMK1, и информации о нарушениях обучения и памяти, полученная при изучении мутантов дрозофилы с дефектами (модификациями структурной либо регуляторной областей) гена *limk1*, весьма ценна для понимания механизмов развития патологии актинового цитоскелета, имеющей место при нейродегенеративных заболеваниях.

В качестве модельного объекта исследования автором выбрана дрозофила. Разработаны и применены ясные и четкие способы регистрации локомоторного поведения личинок и когнитивного поведения имаго, дающие однозначные результаты и позволившие автору выявить молекулярные механизмы, лежащие в основе нарушения поведения выбранной модели.

Адекватным методом (иммуоблоттинг) изучено также соотношение С- и D-изоформ LIMK1 у различных линий дрозофилы (дикий тип и мутанты) и прослежена взаимосвязь этого

соотнесения с организацией поведения и формированием памяти. Эти данные позволили автору правомерно пересмотреть взгляды на участие LIMK1 в формировании долгосрочной памяти.

С применением широкого арсенала методов – иммуногистохимического, различных видов микроскопии (флуоресцентной, световой, лазерной конфокальной) проведен анализ распределения (нейронального, глияльного) компонентов актинового сигнального каскада LIMK1, ее субстрата – кофиллина, его фосфорилированной формы, а также еще одного фосфорилируемого LIMK1 субстрата, CREB2 – фактора транскрипции, важного для консолидации памяти.

Автор правомерно отмечает, что вовлечение кофиллина в синаптическую патологию указывает на значимость сигнального каскада ремоделирования актина в процессах нейродегенерации.

Фосфорилированный CREB активирует транскрипцию гена субъединицы глутаматсекретазы, осуществляющей процессинг предшественника бета-амилоида – основной путь амилоидогенеза при болезни Альцгеймера. Поэтому проведенное автором исследование образования амилоидоподобных белковых агрегатов у дрозофилы – логичное дополнение к изучению сигнального каскада ремоделирования актина. Амилоидоподобные образования визуализированы Канго Ред. Известна способность этого красителя связываться с разными амилоидными белковыми образованиями, в том числе, бета-амилоидом – основным компонентом амилоидных бляшек при БА, а также другими белковыми компонентами, формирующими амилоидные отложения. В связи с тем, что автор рассматривает амилоидогенез при различных нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона) с различными мажорными компонентами, формирующими бляшки, было бы интересно в дальнейшем изучить состав белков, формирующих амилоидоподобные отложения у изученных линий дрозофилы.

Автором проведен подробный анализ структуры гена *link1* у различных изученных линий дрозофилы, а также проанализирована экспрессия микроРНК, прицельно связывающихся с *link1* и показано, что мутации в гене *link1* изменяют сайты гомологии с микроРНК, и, таким образом, уровень активности LIMK1 регулируется микроРНК.

Статистический и биоинформационный анализ выполнен адекватно поставленным целям. Уровень обобщений и заключений соответствует высокому уровню проведенной работы.

Изучение сигнального каскада ремоделирования актина, служащего «точкой пересечения» патогенетических путей различных нейродегенеративных заболеваний, возможно, приведет к открытию совершенно новых подходов к блокированию нейродегенеративных процессов, поэтому хотелось бы, чтобы автор высказал свои гипотезы о развитии таких подходов. Данное замечание ни в коей мере не следует считать существенным, это лишь пожелание автору дальнейшего развития, продвижения модели и ее практического применения.

Итак, диссертант провел образцовое физиолого-генетическое исследование на высочайшем научно-техническом уровне, с умелым сочетанием разнообразных современных подходов. В процессе диссертационной работы получен достаточно большой объем данных, которые хорошо согласованы между собой и позволили автору сделать обоснованные и доказательные обобщения, заключения и выводы. К сожалению, неудачно выбранные сочетания цветов фона и шрифта на схемах, обобщающих результаты исследования (рис. 19 и 20), делают эти схемы трудночитаемыми. В целом же автореферат написан содержательно, логично и емко.

На основании ознакомления с авторефератом считаю, что по объему проведенного исследования, актуальности темы, новизне и значимости для практической деятельности диссертационная работа Е.А.Бокша «Физиолого-генетический анализ механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний с привлечением моделей на дрозофиле» соответствует требованиям, изложенным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года), а ее автор достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 — физиология и 03.02.07 — генетика.

Бокша Ирина Сергеевна  
доктор биологических наук,

20 апреля 2015 г.

главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр лексического здоровья» (ФГБНУ ИЦПЗ)

115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Тел. +7(499)616-8083

E-mails: boksha\_irina@gamaleya.org

boksha\_irina@mail.ru

bokshairina@gmail.com

Подпись Бокша И.С.  
Зав. отд. кадров Ирины Сергеевны Бокша

