

ОТЗЫВ

об автореферате диссертации **Никитиной Екатерины Александровны** «Физиолого-генетический анализ механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний с привлечением моделей на дрозофиле», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология и 03.02.07 – генетика.

Одной из основных проблем современной нейрофизиологии является изучение молекулярно-генетических механизмов возникновения и развития нейродегенеративных заболеваний, вызывающих нарушение памяти, координации движений и мыслительных способностей человека. Выявление генов, продукты которых участвуют в реализации и контроле моторных и когнитивных функций, поиск корреляции между нарушениями определенных генов и диагностическими признаками нейродегенеративных заболеваний является необходимым условием для разработки новых методов для их ранней диагностики и терапии.

В связи с этим, диссертационная работа Е.А. Никитиной, посвященная физиолого-генетическому анализу когнитивных и моторных нарушений и выявлению их молекулярных механизмов с использованием мутантных и трансгенных линий дрозофилы, является актуальной и своевременной. Выбор автором в качестве объекта исследования дрозофилы научно и практически обоснован. Головной мозг дрозофилы, насчитывающий около 100 тыс. нейронов, является высокоорганизованной структурой, обеспечивающей реализацию всех основных форм когнитивной активности, что позволяет использовать дрозофилу для изучения молекулярно-физиологических механизмов нормальных и патологических процессов, протекающих в центральной нервной системе.

В основу диссертации положен большой по объему и оригинальный по содержанию материал, полученный с помощью интегрального подхода, сочетающего молекулярно-генетические методы, методы иммуногистохимии, конфокальной микроскопии, биоинформатики, методы анализа формирования памяти и локомоторной активности.

Автором получены новые данные о влиянии мутаций, нарушающих отдельные стадии кинуренинового пути метаболизма триптофана у дрозофилы, на способности к обучению, формированию среднесрочной и долгосрочной памяти, двигательной активности. Выявлены зоны локализации отдельных компонентов сигнального каскада ремоделирования актина в различных органах дрозофилы. Обнаружение р-кофилина - основного субстрата LIMK1 - в клетках глии позволило автору сделать вывод о вовлеченности глии в функционирование сигнального каскада ремоделирования актина. Получены новые данные о различном соотношении D- и C-изоформ LIMK1, отличающихся уровнем активности, у линий дикого типа и мутантов дрозофилы. Впервые продемонстрировано, что изменения моторных и когнитивных функций дрозофилы могут быть обусловлены нарушениями не только в структурной, но и в регуляторных частях гена *LIMK1*. Автору удалось показать, что уровень активности LIMK1 может регулироваться микроРНК.

В качестве замечания можно отметить неудачные выражения: «анализ нуклеотидной последовательности гена *limk1 D. melanogaster* выявляет 71% гомологии с геном *H. sapiens*» (с.4) (гомология означает общность происхождения и не может быть оценена в %) или «Анализ экспрессии генов на уровне трансляции» (с.33). В связи с

последним, возникает вопрос о правомочности оценки уровня экспрессии гена *LIMK1* по количеству белка, особенно, учитывая высказывание автора о том, что «изменение соотношения изоформ LIMK1....., возможно, является результатом изменений транскрипционной и посттранскрипционной регуляции гена *LIMK1*» (с.34).

Хотелось бы услышать мнение автора о том, что представляет собой вторая полоса D-изоформы у линии Berlin, а также чем обусловлено появление дополнительной полосы C-изоформы у линий *agn^{ts3}* и CS (рис.14).

Высказанные замечания не снижают общего положительного впечатления от работы.

Выводы диссертации логически связаны с задачами исследования и основаны на полученных результатах.

Знакомство с авторефератом дает основание считать, что по объему проделанной работы, актуальности темы, новизне и значимости для практической деятельности диссертационная работа Е.А. Никитиной «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.

Профессор кафедры генетики и биотехнологии
Санкт-Петербургского Государственного Университета,
доктор биологических наук

Марина Владимировна Падкина

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9
(812) 327-98-27
mpadkina@mail.ru

Подпись *М.В. Падкина*
ЗАВЕРЯЮ
12.05.2015
печатаю по надписи

ФЕДЕРАЛЬНОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ИНН 7807002274
ПРАВИТЕЛЬСТВО САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
КАМЕРГАТ