



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)

**Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук
(ИЭФБ РАН)**

пр. Тореза, д. 44, г. Санкт-Петербург, 194223
тел.: 552-79-01, факс: 552-30-12
e-mail: office@iephb.ru, http://www.iephb.ru
ОКПО 02698559, ОГРН 1027801535728
ИНН/КПП 7802038273/780201001

02.06.2026 № 1/466

На №

УТВЕРЖДАЮ

и.о. директора
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук
член-корр. РАН
Фирсов Михаил Леонидович

«02» июня 2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Заломаевой Екатерины Сергеевны «Роль гена *limk1* в обучении и забывании у *Drosophila melanogaster*», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных

Диссертационная работа Е.С. Заломаевой посвящена актуальной проблеме современной науки - изучению молекулярно-генетических основ памяти на адекватном модельном объекте *Drosophila melanogaster*.

Актуальность темы исследования, обоснованность и достоверность результатов

В диссертации поставлены задачи изучения особенностей формирования и динамики изменения краткосрочной и среднесрочной памяти у линий дрозофилы с полиморфизмом по гену *limk1*, а также у линий с изменением нейроспецифической экспрессии гена *limk1*. Актуальность данного направления обусловлена необходимостью понимания процессов,

лежащих в основе патогенеза заболеваний с когнитивными нарушениями. *Drosophila melanogaster* является уникальным модельным объектом, позволяющим изучать процессы памяти (обучение и забывание) как на поведенческом уровне, так и на молекулярно-генетическом. В исследовании использована система скрещивания GAL4-UAS, позволяющая создать трансгенные линии дрозофилы с изменённой экспрессией изучаемого гена. Благодаря тому, что гомология гена *limk1* *Homo sapiens* и *Drosophila melanogaster* составляет 71%, использование данного модельного объекта обосновано.

Еще одно направление диссертационной работы – выявление особенностей распределения LIMK1 в структурах головного мозга дрозофилы у линий с изменением нейроспецифической экспрессии гена *limk1*. Головной мозг дрозофилы достаточно сложно организован, он обеспечивает реализацию сложных форм поведенческой активности. Среди множества структур мозга дрозофилы выделяют наиболее значимые для процессов обучения и памяти. Анализ распределения LIMK1 в данных структурах – крайне актуальная задача, позволяющая лучше понять вовлечённость разных отделов мозга в реализацию процессов памяти.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе Е.С. Заломаевой впервые изучена динамика изменения памяти у линий дрозофилы с полиморфизмом по гену *limk1* на временных интервалах от 0 минут до 24 часов. Впервые проведён анализ динамики изменения краткосрочной и среднесрочной памяти при воздействии тепловым шоком и без такового.

Проведен анализ изменения памяти у линий дрозофилы с нейроспецифическим изменением экспрессии гена *limk1*. Полученные данные о динамике изменения памяти у трансгенных линий дрозофилы с активацией

и подавлением гена *limk1* в нервной системе, в холинергических нейронах, в дофаминергических и серотонинергических нейронах, и нейронах *fruitless* являются новыми и оригинальными. Высказано предположение о специфической роли нейронов *fruitless*, дофаминергических и серотонинергических в LIMK1-зависимом забывании.

В диссертации впервые описано распределение LIMK1 в разных отделах мозга дрозофилы у трансгенных линий с активацией и подавлением гена *limk1* в нервной системе, в дофаминергических и серотонинергических нейронах, в холинергических нейронах и нейронах *fruitless*. Определена локализация клеток, в которых изменение экспрессии гена *limk1* оказывает наибольшее влияние на флуоресценцию белка.

Значимость полученных соискателем результатов для науки и практической деятельности

Теоретическая и практическая значимость работы связана, в первую очередь, с углублением знаний о молекулярно-генетических механизмах, вовлеченных в возникновение и развитие заболеваний с когнитивными нарушениями. Совокупность результатов исследования имеет высокое значение для расширения современных представлений о вовлеченности определенных типов нейронов в процессы памяти. На основании проведенных исследований обосновывается положение о вовлеченности гена *limk1* в процессы обучения и забывания. Результаты работы открывают перспективы для дальнейшего изучения белков-партнёров LIMK1 с целью выявления путей целенаправленного терапевтического воздействия на белки и гены, вовлечённые в развитие когнитивных нарушений. Выявление таких путей может стать первым шагом в создании лекарственных препаратов, корректирующих подобные симптомы.

Результаты, полученные в диссертации, могут быть включены в курсы лекций по ряду биологических дисциплин, в том числе по физиологии и молекулярной генетике.

Структура и содержание работы

Диссертация построена по классическому образцу: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, общее обсуждение, заключение, выводы и список литературы из 243 наименований. Работа изложена на 157 страницах и содержит 4 приложения, 57 рисунков и 6 таблиц.

Обзор литературы содержит информацию о современном состоянии науки в области изучения процессов памяти у модельного объекта *Drosophila melanogaster*. В главах обзора литературы представлена информация о различных методиках изучения памяти у дрозофилы, а также о структурах, вовлечённых в реализацию различных форм памяти. Достаточно подробно описано строение LIMK1 и роль данного белка в процессах памяти, а также в возникновении и развитии заболеваний нервной системы. Отдельный раздел посвящен роли забывания в процессах памяти.

Раздел «**Материалы и методы исследования**» содержит подробное описание линий дрозофилы, использованных в исследовании, а также предоставляет исчерпывающую информацию по дизайну проведенных экспериментов и методам анализа, использовавшимся в работе.

В главе «**Результаты исследования и их обсуждения**» подробно изложены данные собственных исследований автора. Ею проведена оценка обучения и забывания у самцов дрозофилы линий, проявляющих полиморфизм в гене *limk1* *Canton-S*, *Berlin*, *Oregon-R*, а также линии *agn^{ts3}*, несущей мутацию по гену *limk1* в локусе *agnostic*. Показано, что *Canton-S* и *Berlin* способны к формированию памяти и ее сохранению до 24 часов, в

отличие от линий *Oregon-R* и *agn^{ts3}*. При этом отмечено, что у линии *Berlin* забывание интенсивно при краткосрочной памяти, а у линии *Canton-S* - при среднесрочной. Также показано влияние теплового шока на обучение и забывание у мух тех же линий. Продемонстрировано, что тепловой шок интенсифицирует забывание у линии *Canton-S*, но не оказывает влияния на динамику забывания у *Berlin* и *Oregon-R*. У мутантной линии *agn^{ts3}* тепловой шок препятствует забыванию. Высказано предположение, что действие внешних стрессорных факторов может изменять протекание как процессов обучения, так и забывания, компенсируя изменения структуры гена *limk1* на функциональном уровне.

Е.С. Заломаевой изучено влияние изменения экспрессии гена *limk1* в нервной системе и разных типах нейронов на обучение и забывание у дрозофилы. Также проведён анализ в каких структурах мозга дрозофилы изменение экспрессии гена *limk1* оказало наибольшее влияние на процессы памяти. Выявлено, что подавление экспрессии гена *limk1* в нервной системе *Drosophila melanogaster* (преимущественно в протоцеребруме, γ лопастях грибовидных тел и эллипсовидном теле) способствует улучшению памяти и увеличивает скорость забывания. Активация экспрессии гена *limk1* в нервной системе (преимущественно в β лопастях грибовидных тел) ускоряет забывание. Изменение экспрессии гена *limk1* в холинергических нейронах *Drosophila melanogaster* ускоряет забывание. При этом активация гена не оказывает значимого влияния на изменение интенсивности флуоресценции LIMK1 в разных отделах мозга, а его подавление влияет: снижает флуоресценцию LIMK1 в β лопастях грибовидных тел. Подавление экспрессии гена *limk1* в дофаминергических и серотонинергических нейронах *Drosophila melanogaster* снижает способность к обучению и формированию памяти, но не оказывает значимого влияния на динамику забывания и не влияет на изменение интенсивности флуоресценции LIMK1 в разных отделах мозга, а его активация (преимущественно в протоцеребруме) ускоряет

динамику забывания на начальном этапе, а затем ее снижает. Изменение экспрессии гена *limk1* в нейронах *fruitless Drosophila melanogaster* замедляет забывание, не оказывая значимого влияния на изменение интенсивности флуоресценции LIMK1 в разных отделах мозга. Для контроля изменения экспрессии гена *limk1* у мух исследуемых линий был проведен анализ экспрессии посредством проведения ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени.

Автор анализирует полученные результаты с привлечением широкого спектра данных литературы. Проведенное исследование представляет особый интерес в свете высказанного предположения о том, что реализация процессов обучения и формирования памяти, а также динамика забывания может быть обусловлена полиморфизмом по гену *limk1*. О комплексном подходе автора к изучаемой проблеме свидетельствует обобщающая схема роли изменения экспрессии гена *limk1* в нервной системе и разных типах нейронов у *Drosophila melanogaster*.

Выводы работы полностью обоснованы полученными результатами исследования.

Все результаты, представленные на защиту, получены либо лично диссертантом, либо при ее непосредственном участии, что подтверждается опубликованными 5 статьями в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, и апробацией результатов на 23 международных и российских конференциях.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Замечания к работе

Принципиальных **замечаний** по сути работы нет, однако встречаются неточности оформления, грамматические ошибки, досадные опечатки, стилистически неудачные выражения.

После прочтения текста диссертации остаются следующие **вопросы**.

1. Какие временные интервалы в Вашем исследовании соответствуют краткосрочной и среднесрочной памяти?

2. Как Вы можете объяснить результат, при котором активация экспрессии гена *limk1* в нейронах *fruitless* оказала влияние на способность к обучению, но при этом достоверные отличия уровня РНК у мух данной линии по сравнению с контрольной отсутствовали?

Заключение

По совокупности полученных результатов диссертация, представленная Заломаевой Е.С., являет собой завершенное, систематическое и важное научное исследование. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключение обоснованы. Замечания по частным вопросам не влияют на общую высокую значимость работы.

Диссертация Екатерины Сергеевны Заломаевой на тему «Роль гена *limk1* в обучении и забывании у *Drosophila melanogaster*», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных» является законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно классифицировать как новое решение задачи по совершенствованию представлений о механизмах памяти, что имеет существенное значение для физиологии.

Диссертация Заломаевой Екатерины Сергеевны «Роль гена *limk1* в обучении и забывании у *Drosophila melanogaster*», по содержанию, актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и значению данных, соответствует критериям п.9, выдвигаемым «Положением о порядке присуждения ученых степеней» (утверждено Правительством РФ от 24.09.2013 г. № 842) и предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени

кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. «Физиология человека и животных».

Отзыв на диссертацию и автореферат составлен д.б.н. заведующей лабораторией интегративной нейроэндокринологии ИЭФБ РАН И.В. Романовой.

Отзыв обсужден и одобрен на межлабораторном семинаре ИЭФБ РАН (протокол №5 от 01 июня 2026 года.)

Доктор биологических наук
(1.5.5. Физиология человека и животных)
заведующая лабораторией интегративной
нейроэндокринологии ИЭФБ РАН

Романова Ирина Владимировна

01.06.2026

Подпись доктора биологических наук Романовой И.В. заверяю:
ученый секретарь ИЭФБ РАН, к.б.н.

«01» июня 2026
Тел.: (812) 552-68-70
e-mail: galperina@iephb.ru



/Гальперина Е.И./