

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Рязанцевой Марии Андреевны НАРУШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ДЕПО-УПРАВЛЯЕМЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Работа Рязанцевой М.А. посвящена анализу механизмов, которые могут лежать в основе нарушений клеточных функций, ассоциирующихся с болезнью Альцгеймера, в части, касающейся Ca^{2+} -зависимых процессов и внутриклеточной Ca^{2+} сигнализации. Концептуально работа сформулирована как разработка клеточных моделей и животных моделей болезни Альцгеймера «для выявления нарушений в активности кальциевых каналов и регуляторов внутриклеточной концентрации кальция». Целесообразность и актуальность данного исследования сомнений не вызывает. Во-первых, этиология нейродегенеративных болезней во многом неясна, и поэтому важность фундаментальных исследований, направленных на выяснение молекулярных и клеточных механизмов этих патологий, трудно переоценить. Во вторых, хотя многолетние исследования в целом сформировали во многом неоспоримые представления о механизмах внутриклеточной Ca^{2+} сигнализации, ряд регуляторных процессов в этой важной области клеточной физиологии, недостаточно детализирован.

В исследовании, выполнявшемся диссертантом, использовался весьма широкий арсенал современных методов биологии клетки, такие как методы культуры клетки, методы молекулярной биологии, включая экспрессионный анализ, гетерологическую экспрессию и интерферирующие РНК для подавления экспрессии целевых генов, а также физиологические методы patch clamp, Ca^{2+} imaging, и ингибиторный анализ. Современная инструментальная база и тщательность при выполнении экспериментов, позволили диссертанту получить следующие ключевые результаты:

1. Возможная роль мутации в белке пресенилин-1 (PS1-DE9) в нарушении Ca^{2+} гомеостаза при болезни Альцгеймера верифицирована с использованием клеточных моделей, включая нейроны гиппокампа мыши и клетки нейробластомы Neuro2a, экспрессирующих человеческий ген PS1-DE9. Показано, что в этом случае происходит существенное усиление депо-управляемого входа Ca^{2+} .
2. Установлено, что эффект PS1-DE9 не связан с изменением экспрессии генов, кодирующих каналные и регуляторные белки, обеспечивающие депо-управляемый

вход Ca^{2+} , но, скорее всего, обусловлен изменением эффективности передачи сигнала опустошения Ca^{2+} депо при участии кальциевого сенсора STIM1.

3. С использованием трансгенной мушки *Drosophila*, показана принципиальная возможность использования 2-APB для фармакологической коррекции нарушений кратковременной памяти.

Следует подчеркнуть, что основополагающие данные, полученные Рязанцева М.А., были представлены в международных высокорейтинговых журналах *Cell Death and Disease*, *Journal of Neurochemistry*, *Molecular Neurobiology*, т.е. прошли достаточно жесткую и профессиональную экспертизу.

У меня нет принципиальных разногласий с автором по существу работы в части, касающейся целесообразности и качества выполненных экспериментов. Отмечу, тем не менее, что в формулировке авторов данная работа была направлена на «..разработку клеточных и трансгенных животных моделей болезни Альцгеймера». В связи с этим возникает вопрос, могут ли в принципе клеточные и животные модели, время жизни которых весьма ограничено, воспроизводить этиологию нейродегенеративных процессов у человека, которые развиваются годами, если не сказать десятилетиями, и, скорее всего, носят системный характер? Допустимо ли сравнительное возрастное масштабирование (молодой, старый) для животных, продолжительность жизни которых отличается на два порядка, если ключевые биохимические процессы в них идентичны? Не является ли использование неадекватных моделей причиной того, что этиология нейродегенерации до сих пор не имеет ясных очертаний?

В заключение отмечу, что по актуальности сформулированных задач, спектру используемых методов и качеству полученных данных рецензируемая работа в целом представляет собой законченное исследование хорошего класса, вполне удовлетворяющее требованиям, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология. У меня нет сомнений в том, что ее автор – Рязанцева М.А. - безусловно заслуживает присвоения искомой степени.

Зав.лабораторией Молекулярной
физиологии клетки Института
биофизики клетки РАН
д.б.н., профессор



С.С.Колесников

Подпись
С. С. Колесникова
Удостоверяю *зав. кат.*

01.12.2017.