

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Курановой Мирьи Леонидовны «Клеточные и молекулярные особенности проявления атаксии-телеангиэктазии» на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – «клеточная биология, цитология, гистология».

Работа М.Л.Курановой посвящена исследованию ряда особенностей проявления атаксии-телеангиэктазии (АТ). Эта наследственная болезнь является прогрессирующим мультисистемным нейродегенеративным заболеванием с признаками преждевременного старения и резко повышенным риском канцерогенеза. АТ наследуется по аутосомно-рецессивному типу, возникая из-за очень разнообразных мутаций в гене *ATM*, который локализован в 11 хромосоме (11q23), имеет размер 150 т.п.н. и содержит 66 экзонов. Высокому риску развития опухолей подвержены и гетерозиготные носители мутации. Частота заболевания в зависимости от популяции составляет от 1:300000 до 1:40000 населения, при этом доля гетерозиготных носителей составляет от 1 до 7%.

Ген *ATM* кодирует протеинкиназу АТМ (Ataxia Telangiectasia Mutated), играющую ключевую роль в ответе клетки на повреждение ДНК при образовании двунитевых разрывов. В рецензируемой работе на достаточно широкой группе различных интересных линий автору удалось разработать и апробировать клеточный метод диагностики заболевания АТ, который представляет ценность для врачей-клиницистов при постановке диагноза АТ в сложных случаях.

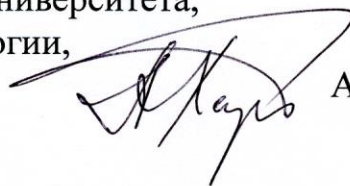
Особый интерес представляет описание М.Л.Курановой мозаичных форм АТ в двух линиях, где мутантными являются лишь часть клеток организма. Описанные линии содержали два разных типа клеток: с активной формой протеинкиназы АТМ (р-АТМ^{Ser1981}) и без неё. Механизм, лежащий в основе такой мозаичности, до конца не раскрыт и подлежит дальнейшему изучению.

Также интересными представляются результаты, полученные на клетках линии с наиболее тяжёлой формой АТ, в которой детектировалось большое количество фокусов сайтов фосфорилирования протеинкиназ АТМ/АТР в интактном состоянии. Тем не менее, к данной главе есть некоторые замечания. Во-первых, хотелось бы получить от автора больше объяснений возможных причин данного явления. Во-вторых, название этой главы можно было подобрать более корректно. Вышеизложенные замечания носят рекомендательный характер и не снижают значимости работы.

При повреждении ДНК происходят конформационные изменения хроматина, поэтому результаты, полученные автором, могут быть полезным для понимания процессов ремоделирования хроматина при нарушении функционирования ключевых протеинкиназ клеточного ответа на повреждение ДНК - ATM и ATR. Например, результаты исследования эпигенетических особенностей при AT H3K9me3 и H3K27me3 и SIRT1 и SIRT6 позволили выявить ассоциацию между AT и белками H3K27me3 и SIRT6. Оригинальным и интересным представляется разбиение результатов анализа интенсивности флуоресценции на условно выбранные диапазоны интенсивности, что позволило выявить два пика флуоресценции в ядрах клеток мозаичных форм AT.

Заключение: Основываясь на анализе автореферата, можно заключить, что диссертационная работа Курановой М.Л. на тему: «Клеточные и молекулярные особенности атаксии-телеангиэктазии», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи выявления клеточных и молекулярных особенностей при наследственном генетическом заболевании атаксия-телеангиэктазия, имеющее существенное значение для клеточной биологии и медицины, и по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., и требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а соискатель заслуживает степени кандидата наук по специальности 03.03.04 – «клеточная биология, цитология, гистология».

Декан Биологического факультета
Санкт-Петербургского государственного университета,
заведующая кафедрой цитологии и гистологии,
доктор биологических наук, профессор



А.Д.Харазова

