

## ОТЗЫВ

на автореферат Липиной Татьяны Викторовны «ВКЛАД ТОЧЕЧНОЙ МУТАЦИИ ГЕНА DISC1 (disrupted-in-schizophrenia-1) В ПАТОГЕНЕЗ ШИЗОФРЕНИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Диссертационная работа Татьяны Викторовны Липиной направлена на решение фундаментальной проблемы, над которой упорно трудятся многие величайшие ученые и медики, - это проблема генетической основы шизофрении. Шизофрения считается тяжелой неизлечимой болезнью и носит наследственный характер. Одним из наиболее прямых вариантов для решения этой проблемы является создание модели с точечной мутацией в гене DISC1 (disrupted-in-schizophrenia-1), имеющей отношение к шизофреноподобной патологии и являющейся надежным инструментом для исследования межбелковых связей. Нарушение белковых взаимодействий в сигнальных цепях может отразиться на шизофреноподобных признаках поведения. Изучение межбелкового функционирования на модели DISC1 играет важную роль как для фундаментальной науки, так и для практической медицины.

В цикле исследований, составляющих диссертационную работу, Т.В. Липиной принадлежит ведущая роль в инициации направления экспериментов, выборе методических подходов, анализе полученных результатов и в опубликовании статей и монографий. Автор диссертации построила свою работу логично и по четко разработанному плану.

Несомненной заслугой Т.В. Липиной является участие в создании мутантной линии 100P/100P, обладающей признаками шизофреноподобного поведения.

Работа выполнена с использованием генетических линий мышей с модификациями по гену DISC1 в гетеро- или в гомозиготном состоянии. Такой подход дал возможность протестировать проявление мутантного гена DISC1 у всех животных линий на поведенческом, физиологическом, клеточном и генетическом уровнях. Были также использованы генетические кроссы между линией 100P/100P либо с нокаутной линией по гену *Lcn2*, либо с гетерозиготной линией по гену *GSK-3α* для оценки коррекции количества глиальных клеток в разных областях мозга (в случае с *Lcn2*) и по основным шизофреноподобным признакам (в случаях с *Lcn2* и с *GSK-3α*).

Мыши линий дикого типа +/+ и с мутациями 31L/+, 31L/31L, 100P/+, 100P/100P, 31L/100P были проверены в 9 разных поведенческих тестах, включая такие

многоступенчатые тесты, как анализ социального поведения, латентное торможение, лабиринт Морриса. При этом, основные тесты были проведены несколько раз, подтверждая на разных группах мутантных линий наследуемость проявления шизофреноподобного поведения. Отмечены отклонения в сторону шизофреноподобного поведения во всех линиях с модификациями гена DISC1. Мутантные линии вели себя по-разному. Гиперактивность в тесте открытого поля была показана только для линии 100P/100P на протяжении всего теста в 6-ти точках. Дефицит престаимпульного ингибирования наблюдался у всех мутантных линий за исключением 31L/+. Дефицит латентного торможения проявили мутантные гомозиготные мыши линий 31L/31L и 100P/100P. Отличились мыши 100P/100P при выработке рабочей памяти в Т-образном лабиринте; им потребовалось больше времени по сравнению с мышами дикого типа, чтобы выбрать правильный рукав. Таким образом, была выделена гомозиготная мутантная линия 100P/100P, обладающая в наибольшей степени шизофреноподобным поведением. Больше всего баллов по депрессивноподобному поведению набрала линия 31L/31L: по тестам «на отчаяние» и по предпочтению сахарозы. Все эти генетико-молекулярные и поведенческие эксперименты указывают на создание специфических моделей по шизофреноподобным (100P/100P) и депрессивноподобным (31L/31L) признакам.

Показано, что в результате точечной мутации в линии 100P/100P нарушаются функциональные взаимодействия между геном DISC1 и белками PDE4B, GSK-3 и D2 рецепторами, что в итоге приводит к активизации дофаминергической системы головного мозга.

Была продемонстрирована возможность предотвращения шизофреноподобной психопатологии многофункциональным препаратом вальпроатом. Показано, что введение вальпроата корректировало гиперактивность и дефицит престаимпульного ингибирования у мышей линии 100P/100P. Также в диссертационной работе Т.В. Липиной показано, что вальпроат скорректировал экспрессию 13 генов (21%) в гиппокампе и *Lcn2* в стволе головного мозга. Нужно отметить, что ген *Lcn2* контролирует клеточную пролиферацию в мозге. Следует подчеркнуть, что экспрессия 14 генов изменилась только у мутантных мышей 100P/100P под действием вальпроата. Можно рассматривать ген *Lcn2* как молекулярный маркер ранней диагностики шизофрении, и он также может оказаться мишенью превентивной терапии шизоидного расстройства.

Исследования мутантных линий в гене DISC1 открыли возможности для понимания молекулярных и клеточных механизмов шизофрении и простимулировали поиск новых биомаркеров и антипсихотиков для шизофренической патологии.

Диссертация Т.В. Липиной «Вклад точечной мутации гена DISC1 (disrupted-in-schizophrenia) в патогенез шизофрении: экспериментальное исследование» является большим, целенаправленным комплексным и законченным научным трудом. По объему, актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г №842, в редакциях от 21.04.2016г № 335; 02.08.2016г № 748; 29.05.2017г № 650), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор – Татьяна Викторовна Липина заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология.

С.н.с., к.б.н. лаборатории  
эволюционной генетики ФИЦ ИЦиГ СО РАН

*Т.А.*

Т.А. Алехина

Данные об авторе отзыва:

Алехина Татьяна Алексеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории эволюционной генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630090, Новосибирск, Россия, пр. акад. Лаврентьева,10, тел.: +7 (383) 363-49-63, E-mail: [alek@bionet.nsc.ru](mailto:alek@bionet.nsc.ru)

Подпись Алехиной Т.А. заверяю

Должность: ученый секретарь, к.б.н.

*Г.В.*

Г.В. Орлова

Дата

*01.06.2018*

