

Рецензия

на выпускную квалификационную работу (на получение квалификационной степени Бакалавра) студента Шишкова Алексея Григорьевича на тему «Структурные изменения в митохондриях дофаминергических нейронов при условном нокауте гена *Mfn2*»

Работа Шишкова А.Г. посвящена изучению митохондриальной структуры в дофаминергических нейронах у взрослых крыс при условном выключении гена *Mfn2*, дисфункции которого связана с прогрессированием болезни Паркинсона (БП). Автором представлен развернутый литературный обзор, касающийся клинической картины БП, организации мозговых проекций черной субстанции в стриатум, как ключевой структуры, нейродегенеративные изменения которой приводят к БП. Описываются современные представления о генах, дисфункции которых приводят к наследственной форме БП. Особое внимание уделяется генам *PINK1*, *Parkin*, *GBA1* и *VPS35*. Обосновывается связь этих генов с митохондриальной дисфункцией и нарушением аутофагии в дофаминергических нейронах черной субстанции, а также значение митофузина 2 (*Mfn2*) в этом процессе как важного элемента регуляции митохондриального слияния.

Несмотря на хорошую изученность ряда генов, мутации в которых приводят к наследственной форме БП, имелись лишь косвенные литературные данные, указывающие на вовлечение гена *Mfn2* в нейродегенеративные процессы в дофаминергических нейронах при БП. В связи с этим работа диссертанта представляет как теоретический, так и практический интерес. Для решения поставленных задач, а именно для доказательства роли *Mfn2* в нейродегенерации в представленной работе была использована генетическая модельная система на мышах, в которой выключение гена *Mfn2* может вызываться селективно в дофаминергических нейронах у животных со сформированными проекциями DA нейронов черной субстанции в стриатум. Используемая в работе тамоксифен-индуцируемой Cre-loxP рекомбинация позволила селективно выключить ген *Mfn2* в нейронах черной субстанции и оценить последствия такого выключения для морфологии митохондрий.

Шишковым А.Г. были использованы современные методы просвечивающей электронной микроскопии на серийных ультратонких срезах, а также метод фокусируемого ионного пучка – сканирующего микроскопа (ФИП-СЭМ) для получения больших серий срезов DA нейронов без смещения. Это позволило провести

сравнительный 3D компьютерный морфометрический анализ ультраструктуры митохондрий здоровых животных и носителей делеции Mfn2. Экспериментальные данные, полученные в работе весьма качественны и позволяют получить статистически достоверные данные о том, что при нарушении регуляции Mfn2 митохондрии теряют способность сливаться и образовывать вытянутые и разветвлённые структуры, а также претерпевают изменения организацию внутренней мембраны митохондрий. Особый интерес представляют данные о том, что уже через 9 недель после инактивации гена Mfn2 наблюдается гибель до 30% дофаминергических нейронов черной субстанции

Работа производит впечатление качественно сделанного исследования и заслуживает публикации в высокорейтинговом научном журнале. Текст написан очень аккуратно и последовательно. У меня нет замечаний ни по одному из разделов работы.

В качестве вопросов для дискуссии хотелось бы спросить автора является ли нарушение экспрессии Mfn2 обязательным элементом БП или есть варианты нейродегенерации дофаминергических нейронов не затрагивающие этот механизм. Заданные автору вопросы имеют дискуссионный характер и не влияют на общее впечатление от выпускной квалификационной работы.

Выпускная квалификационная работа по совокупности информации является высококачественным научным трудом. Выпускная квалификационная работа Шишкова А.Г. заслуживает оценки «отлично», а ее автор – Шишков А.Г. – присуждения степени бакалавра по специальности биология.

вед.н.с. лаб.
сравнительной нейрофизиологии
ИЭФБ РАН
к.б.н. Сибаров Д.А.

Сибаров

Менеджер по кадрам



Жедерова И.В.

**ТАБЛИЦА
КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ВКР**

студента **Шишкова Алексея Григорьевича**
кафедры общей физиологии СПбГУ

Критерий	Оценка
1. Соответствие названия работы ее содержанию	5
2. Ясность формулировок при определении цели и постановке задач работы	5
3. Качество обзора литературы (полнота охвата проблемы, уровень анализа литературных данных)	5
4. Представление в работе использованных методов исследования (адекватность методов поставленным задачам, полнота их описания)	5
5. Адекватность и качество иллюстративного материала	5
6. Обсуждение полученных данных (полнота обсуждения, его соответствие полученным результатам)	5
7. Выводы (соответствие выводов представленным результатам и поставленным задачам, четкость формулировок)	5
8. Оформление работы (аккуратность, грамотность)	5
УСРЕДНЕННАЯ ОЦЕНКА	5

вед.н.с. лаб.
сравнительной нейрофизиологии
ИЭФБ РАН
к.б.н. Сибаров Д.А.

Исполнитель по кадровым



И.В. Федорова