

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Маланхановой Туяны Баировны  
“Создание и характеристика клеточной модели болезни Хантингтона”,  
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических  
наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология,  
гистология

Работа Маланхановой Т.Б. посвящена одной из важнейших проблем современной биологии – изучению природы наследственных заболеваний на молекулярном уровне. В качестве объекта исследования была выбрана болезнь Хантингтона. Это – нейродегенеративное наследственное заболевание, связанное с увеличением числа тринуклеотидных триплетов CAG в экзоне гена *HTT*, что приводит к удлинению полиглутаминового тракта и изменению конформации соответствующего белка. В результате нарушается функция нейронов стриатума, возникают двигательные и когнитивные расстройства. Для изучения патогенеза заболевания необходима модельная система, которая в каком-то приближении воспроизводит его признаки.

Целью диссертанта было создать линии клеток на основе изогенных линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека с помощью геномного редактирования. В результате кропотливой работы диссертантом была впервые получена клеточная система, моделирующая болезнь Хантингтона. С помощью CRISPR/Cas9 был внесен более длинный тракт повторов CAG (>36) в первый экзон гена *HTT* культивируемых клеток человека.

Кроме того, была проведена дифференцировка полученных клеточных линий в срединные шипиковые нейроны стриатума, которые повреждаются при болезни Хантингтона, а также выявлены

некоторые новые структурные особенности мутантных нейронов с помощью электронной микроскопии.

В результате кропотливой работы автору удалось убедительно продемонстрировать, что созданная система редактирования направленно вносит модификации во первый экзон гена *HTT*. Генетические конструкции, полученные в ходе данной работы, могут быть использованы и для получения изогенных клеточных моделей других полиглутаминовых заболеваний человека. Диссертант, используя современные методы молекулярной генетики, получил новые интересные и достоверные результаты. Работа Маланхановой Т.Б. выполнена на самом высоком методическом уровне. Работа является законченным научно-квалификационным исследованием, отличающимся новизной и имеющим практическую ценность. Диссертация Маланхановой Т.Б. соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Чуриков Николай Андреевич,  
доктор биологических наук, проф.,  
Зав. лабораторией эпигенетических механизмов  
регуляции экспрессии генов ИМБ РАН,  
119991 Москва, ИМБ РАН, ул. Вавилова, 32,  
т. 8-499-135-97-53, e-mail: [tchurikov@eimb.ru](mailto:tchurikov@eimb.ru)



Н.А.Чуриков

*Подпись Н.А. Чурикова удостоверяю*  
*Ученый секретарь ИМБ РАН*  
*Босаров А.А*

