ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Никитиной Ларисы Валерьевны «Вклад неоднородности белков саркомера в сократительную функцию миокарда и ее регуляцию», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – «физиология».

Актуальность исследования. Раскрытие механизмов мышечного сокращения – одна из важнейших и интереснейших задач современной миологии. В основе мышечного сокращения лежит взаимодействие двух основных сократительных белков: миозина и актина. Моторный белок кардиомиоцита миозин представлен в сердце двумя изоформами V1 и V3, различающимися тяжелыми цепями. Известно, что разное соотношение изоформ сердечного миозина в кардиомиоцитах в трансмуральном направлении в стенке желудочка является одной из причин механической неоднородности взаимодействующих кардиомиоцитов и сердечной мышцы в целом. Разные соотношения изомиозинов V1 и V3 могут вносить вклад в механическую функцию кардиомиоцитов как напрямую, определяя разную скорость развития напряжения/укорочения, так и опосредованно, через модуляцию регуляторных механизмов активации тонкой нити. Второй путь реализуется через кооперативное влияние поперечных мостиков (Xb) на кинетику образования/распада кальций-тропониновых комплексов (CaTnC). В частности, чем больше поперечных мостиков образовалось вдоль актиновой нити, тем выше сродство тропонина С к кальцию. В литературе этот эффект называется кооперативностью Xb-CaTnC. Кооперативность Xb-CaTnC реализует обратные связи между кинетикой кальций-тропониновых комплексов и кинетикой поперечных мостиков. Одна из центральных задач данной работы – проверка гипотезы о существенной модуляции V1 и V3 изоформами сердечного миозина обратных связей между кинетикой кальций-тропониновых комплексов и кинетикой поперечных мостиков через механизм кооперативности Xb-CaTnC. Однако в запуске и регуляции сократительного акта важную роль играют и другие белки толстых (миозиновых) и тонких (актиновых) нитей, в частности, миозин-связывающий белок С и тропомиозин. Могут ли эти белки модулировать вклад сердечных изомиозинов в кальциевую регуляцию сокращений через кооперативность Xb-CaTnC? Поиск ответов на этот вопрос является другой важной задачей данного исследования. В связи с этим, актуальность работы, **цель которой** заключалась в исследовании механизмов влияния изоформ миозина, тропомиозина и сердечного миозин-связывающего белка С на сократительную функцию миокарда и ее кальциевую регуляцию, не вызывает сомнений.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Перед анализом полученных результатов необходимо обратить отдельное внимание на методическую часть данного исследования. Для выполнения поставленных задач в работе были использованы два уникальных метода: метод оптической ловушки и метод искусственной подвижной системы. Совместное использование этих методов с авторскими модификациями, описанными в главе 2 «Материалы и методы исследования», послужило базисом для получения