

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора Левицкого Дмитрия Ивановича на диссертационную работу Никитиной Ларисы Валерьевны на тему: «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 темы выполненной работы. Диссертационная работа Л.В. Никитиной посвящена важной и интересной проблеме – выяснению молекулярного механизма, лежащего в основе механической неоднородности в сердце, которая является его динамическим свойством и изменяется как во время развития, так и при различных патологиях миокарда. Несмотря на то, что наличие неоднородности в миокарде к настоящему времени уже твердо установленный факт, ее значение для работы сердца остается пока не вполне выясненным. Представляется совершенно очевидным, что для понимания механизмов механической неоднородности сердечной мышцы необходимо в первую очередь изучать неоднородность сократительной структуры составляющих ее кардиомиоцитов на молекулярном уровне, т.е. на уровне неоднородности белков, входящих в состав главной сократительной единицы – саркомера. Поэтому не вызывает никаких сомнений актуальность работы Л.В. Никитиной, в которой впервые на уровне взаимодействующих белков систематически исследовано влияние различных изоформ сердечного миозина, тропомиозина и миозин-связывающего белка С как на взаимодействие миозина с актином, лежащее в основе молекулярного механизма мышечного сокращения, так и на регуляцию такого взаимодействия ионами кальция.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов диссертации. Следует особо отметить несколько важных особенностей рассматриваемой работы. Во-первых, в ней для решения поставленных задач использован достаточно сложный метод искусственных актомиозиновых подвижных систем (*in vitro motility assay*), причем в таких его модификациях, которые позволяют оценивать не только скорость перемещения («скольжения») актиновых филаментов по поверхности, покрытой иммобилизованным миозином, но и силу, развиваемую при этом головками миозина, а также зависимость этих параметров от концентрации Ca^{2+} . Такие подходы, основанные на применении данного метода, до настоящего времени еще не применялись в исследованиях отечественных ученых. Во-вторых, важно отметить, что большинство экспериментов проводилось не с чистыми актиновыми филаментами, а с реконструированными тонкими нитями, т.е. с актиновыми филаментами, содержащими регуляторные белки – тропомиозин и тропонин. В-третьих, при помощи этих подходов впервые проведен детальный комплексный анализ функциональных характеристик двух разных изоформ сердечного миозина – V1 и V3. Это особенно важно, поскольку имеющиеся на сегодняшний день литературные данные о вкладе разных изоформ тяжелых цепей сердечного миозина в кальциевую регуляцию сокращения сердечной мышцы немногочисленны и весьма противоречивы. И, наконец, в данной работе впервые методом искусственной подвижной системы с регулируемым тонким филаментом исследовано влияние сердечного миозин-связывающего белка С на зависимость скорости скольжения таких филаментов по поверхности с

