

Отзыв

на автореферат диссертации **Рысева Никиты Александровича** на тему: **“Механизмы нарушения работы актомиозинового мотора в мышечном волокне мутациями тропомиозина”**, представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук
(специальность 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология)

Мышечное сокращение – тонкий, сложный, хорошо отрегулированный процесс, в котором участвует широкий арсенал клеточных белков. Одним из ключевых игроков в процессе сокращения является актин-связывающий белок тропомиозин, регулирующий взаимодействие актина и миозина в пространстве и времени. В последние годы идентифицированы многочисленные мутации в тропомиозине, связанные с тяжелыми врожденными миопатиями скелетных, сердечных и гладких мышц – тропомиозинопатиями. В то же время, функциональные последствия этих мутаций далеки от полного понимания. В связи с этим, диссертация **Н.А. Рысева**, посвященная исследованию влияния точечных мутаций в α - и β -тропомиозине на взаимодействие основных сократительных белков актина и миозина, представляется чрезвычайно интересной и актуальной.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, с использованием метода поляризационной флуориметрии, наиболее адекватного поставленным задачам и соответствующего современному уровню исследований в данной области.

Полученные **Н.А. Рысевым** экспериментальные данные, несомненно, являются **новыми**. Автором проведен комплексный анализ влияния широкого спектра точечных мутаций в α - и β -тропомиозине на актин-миозиновое взаимодействие в цикле гидролиза АТФ. Впервые показано, что точечные мутации тропомиозина, связанные с миопатиями человека, приводят к тому, что движения тропомиозина на поверхности актина становятся аномальными и изменяется характер конформационных изменений миозина и актина в цикле гидролиза АТФ. Так, установлено, что мутации Glu180Gly и Asp175Asn в α -тропомиозине сердечных мышц, связанные с гипертрофической кардиомиопатией, и мутация Arg91Gly в β -тропомиозине скелетных мышц, связанная с дистальным артрогрипозом, приводят к смещению тропомиозина к центру актиновой нити и активируют образование сильной формы связывания головки миозина с F-актином, что может вызывать гиперсократимость мышечного волокна. Для β -тропомиозина скелетных мышц показано, что мутация Glu139del, связанная с «кэп»-миопатией, приводит к смещению тропомиозина к центру актиновой нити, в то время как мутация Glu41Lys, связанная с немалиновой миопатией, фиксирует тропомиозин в положении ближе к периферии актиновой нити на всех стадиях цикла гидролиза АТФ. Это может приводить к ослаблению сократительной функции мышечного волокна. Обнаружено также, что мутация Gly126Arg в α -тропомиозине скелетных и β -тропомиозине гладких мышц, вызывает смещение

тропомиозина к периферии актиновой нити в большинстве стадий гидролиза АТФ и существенно увеличивает кооперативность включения мономеров актина.

Диссертация **Н.А. Рысева** имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение для клеточной биологии, биофизики, биохимии, физиологии и медицины. Полученные автором **новые** данные о влиянии точечных мутаций в тропомиозине на взаимодействие сократительных белков вносят существенный вклад в выяснение молекулярных механизмов мышечного сокращения, способствуют пониманию молекулярных основ патогенеза тяжелых наследственных миопатий скелетных, сердечных и гладких мышц человека, а также расширяют научную базу для диагностики и терапии этих тропомиозинопатий. Результаты работы используются при чтении курсов лекций “Биофизика” и “Биофизические механизмы мышечного сокращения” для студентов кафедры биофизики и биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Выводы сформулированы автором четко и обоснованно. Основные результаты и выводы диссертации отражены в 5 статьях в ведущих отечественных и самых престижных зарубежных изданиях.

В целом, диссертация **Н.А. Рысева**, выполненная на высоком научном и методическом уровне, заслуживает высокой оценки, в ходе ее выполнения получены важные **новые** данные по актуальной проблеме клеточной биологии, биофизики и медицины. Являясь законченным исследованием, работа при этом раскрывает большие перспективы для дальнейшего развития.

Заключение: по актуальности темы, объему выполненной экспериментальной работы, методическому мастерству, достоверности и обоснованности сделанных выводов, а также новизне, теоретической и практической значимости результатов, диссертация **Н.А. Рысева** “Механизмы нарушения работы актомиозинового мотора в мышечном волокне мутациями тропомиозина” полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор, **Н.А. Рысев**, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 — клеточная биология, цитология, гистология.

Зав. кафедрой биофизики
биологического факультета
Санкт-Петербургского государственного университета
профессор, доктор биологических наук
по специальности 03.01.02 – «Биофизика»

11 января 2016 г.

З.И. Крутецкая

З.И. Крутецкая

11.01.2016
Крутецкая О.С.