

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Зайцевой Анастасии Константиновны

«Исследование потенциал-зависимых натриевых каналов при каналопатиях»,
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук

по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных

Актуальность исследования. Потенциалзависимые натриевые каналы NaV1.5 играют важную роль в работе сердца, обеспечивая запуск и распространение потенциала действия в кардиомиоцитах. В гене SCN5A, отвечающем за кодирование NaV1.5, были обнаружены тысячи мутаций, однако клиническое значение большинства из них остаётся неизвестным. В связи с этим важной задачей представляется изучение роли различных участков канала NaV1.5 в его функционировании. Понимание влияния мутаций на активность канала не может быть достигнуто методами структурной биологии, для этого необходимо проводить функциональные исследования. Важно отметить, что возможность прогнозирования патогенности генетических вариантов натриевых каналов NaV1.5 может иметь практическое применение в здравоохранении.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов подтверждается тем, что в исследовании использовали достаточное количество клеток, был проведён всесторонний и комплексный анализ с применением разнообразных методов. Полученные результаты были корректно проанализированы, а выносимые на защиту научные положения, были обоснованы. Результаты диссертационного исследования представлены в 13 публикациях и доложены на различных всероссийских и международных конференциях.

Научная новизна. В данном диссертационном исследовании впервые было исследовано влияние мутаций Y739D и A1294G, которые были обнаружены у пациентов с наследственными нарушениями сердечного ритма, на активность натриевых каналов NaV1.5. Анализ полученных данных о функциональных изменениях позволил предположить структурно-молекулярный механизм развития аритмии при наличии этих мутаций. Кроме того, была выдвинута и экспериментально подтверждена гипотеза о существовании контакта E1295:R1739. Этот контакт играет ключевую роль в процессах активации и инактивации NaV1.5, что было установлено впервые. Также впервые, на основе анализа структуры NaV1.5 и матричного представления межсегментных контактов для заместителей, для которых были выявлены патогенные варианты, был составлен список потенциально повреждающих вариантов гена

Практическая значимость. Результаты диссертационного исследования открывают путь к использованию списка потенциально опасных мутаций для дальнейших научных изысканий, а также для диагностики и выбора правильной стратегии лечения. В частности, была доказана патогенность мутации в гене SCN5A у одного пациента. Это стало основанием для хирургического вмешательства и установки дефибриллятора, что на сегодняшний день является единственным способом предотвратить внезапную смерть при остановке сердца. Дальнейшие экспериментальные исследования гена SCN5A могут дать новые ценные сведения о механизмах работы сердца.

Автореферат написан академическим языком, материал изложен четко, даны исчерпывающие разъяснения полученных результатов и их интерпретации. Тем не менее после прочтения автореферата возникает несколько вопросов и замечаний:

- 1) В экспериментах с измерением плотности токов каналов дикого типа и двух мутантных каналов подчеркивается, что пиковая плотность тока для канала дикого типа выше. Какие выводы можно из этого сделать? Не оказывает ли здесь решающее значение сниженная эффективность экспрессии мутантных каналов?
- 2) В тексте автореферата упоминаются состояния инактивации, а также быстрой, медленной и промежуточной инактивации. Каково число изучаемых в работе состояний белка и возможных переходов между ними? Как устанавливали связь между экспериментальным протоколом и переходом из соответствующих инактивированных состояний?

Заключение

Диссертационная работа Зайцевой Анастасии Константиновны «Исследование потенциал-зависимых натриевых каналов при каналопатиях», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных, является актуальной законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, совокупность полученных результатов и выводов которой позволяет говорить о решении актуальной проблемы современной физиологии – интеграции экспериментальных и теоретических подходов для установления структурно-функционального механизма развития аритмии в случае конкретных мутаций. По своей актуальности, объёму выполненного исследования, научной новизне и практической значимости и представленным результатам работа соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013г., №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335 с изменениями от 26.09.2022 г., №1690), утверждённого Постановлением Правительства РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Черкашин Александр Павлович

кандидат биологических наук по специальности 03.01.02 – Биофизика
старший научный сотрудник лаборатории молекулярной физиологии клетки
Институт биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение
Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный
исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований
Российской академии наук» (ИБК РАН)
Адрес: 142290, Московская область, г. Пущино, ул. Институтская, д. 3
Телефон: +79250349366
Электронная почта: a.p.cher@yandex.ru

24 сентября 2024 г

Черкашин Александр Павлович

Подпись Черкашина А.П. заверяю:

Ученый секретарь ИБК РАН

к.б.н. Шавкунов Константин Сергеевич

