

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

На диссертацию М.С. Комаровой “Сравнение механизмов действия лигандов ионных каналов семейств TRPV1 и ASIC”, представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 — «Физиология»

Работа М.С. Комаровой посвящена изучению молекулярных механизмов взаимодействия лигандов с ионными каналами TRPV1 и ASIC. В свете большого объема накопленных данных, свидетельствующих о значимой роли нарушений в работе ионных каналов в патогенезе ряда заболеваний различной этиологии, актуальность работы не вызывает сомнений. Научная и практическая значимость работы обусловлена изучением фундаментальных аспектов лиганд-рецепторного взаимодействия и потенциальной фармакологической ценностью модуляторов активности изучаемых ионных каналов. Особенный интерес представляет изучение возможности создания модально-специфических ингибиторов каналов с целью более тонкой и целенаправленной регуляции внутриклеточной сигнализации и, как следствие, снижения числа побочных эффектов при терапии каналопатий.

Структура диссертации построена по классической схеме и содержит такие разделы как введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение и выводы. Список библиографических источников содержит 265 ссылок. Работа изложена на 168 страницах и иллюстрирована 61 рисунком и 4 таблицами. По своей актуальности, объему проведенных исследований, новизне и значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует уровню диссертации на соискание степени кандидата биологических наук.

Во введении к диссертации сформулирована цель работы и поставлены задачи, необходимые для ее достижения. Не умаляя ценности поставленных задач, нельзя не отметить, что все они сформулированы по одним лекалам: «Исследование механизмов...», что выглядит несколько неудачно и не позволяет сразу расставить акценты на наиболее важных частях работы. Число выводов соответствует числу поставленных задач, хотя не все формулировки выводов кажутся оптимальными. В качестве примера не очень удачной формулировки можно привести часть второго вывода: «Эффект наиболее выражен при более слабом закислении за счет большего уровня максимального эффекта».

Обзор литературы достаточно четко структурирован и легко читаем. В нем приведена вся необходимая для понимания экспериментальной части работы информация. В обзоре описаны структурные и функциональные особенности изучаемых каналов, а также даны сведения об известных модуляторах их активности. Среди основных плюсов этой главы следует указать наличие заключений после каждого раздела, что существенно облегчает восприятие и систематизацию материала.

Глава «Материалы и методы исследования» включает в себя подробное описание использованных в работе реактивов и методик исследования, достаточное для воспроизведения результатов экспериментов в других лабораториях.

Глава «Результаты и обсуждение» разбита на две логические части, посвященные каналам TRPV1 и ASIC соответственно. Как и в случае литературного обзора, чрезвычайно полезными оказались резюмирующие ремарки в конце каждого параграфа. Окончательные итоги подведены в трех последних частях диссертации «Обсуждение», «Заключение» и «Выводы». Все поставленные во введении задачи успешно решены.

В целом, диссертационная работа М.С. Комаровой представляется оригинальной, обладает значительной научной новизной и является актуальным, законченным в рамках поставленных задач исследованием, в ходе которого был получен ряд научно-значимых результатов, а именно, установлены механизмы действия лигандов на протон-активируемые каналы семейств TRPV и ASIC.

Из недочетов можно отметить, что в работе присутствует некоторое число опечаток и неудачных с точки зрения русского языка формулировок.

При прочтении диссертации возникает ряд вопросов:

- 1) Каковы основания считать потенциал-независимость эффекта признаком связывания токсинов морской анемоны вне поры канала TRPV1? Что можно сказать о структурных детерминантах потенциал-зависимого блока ASIC эндогенными аминами?
- 2) В параграфе 3.3. идет речь о механизмах действия SB-366791 на TRPV1. Насколько правомочно делать вывод о конкурентном с капсаицином ингибировании SB-366791 TRPV1 при различии концентраций агониста и антагониста на порядок?
- 3) Каким образом обеспечивается потенцирующий эффект тианептина на ASIC1a и ингибирующий на ASIC2a?
- 4) Что известно о влиянии используемых агонистов и модуляторов на липидное микроокружение изучаемых каналов? Учитывая достаточно высокие концентрации тестируемых соединений, например, антидепрессантов в концентрации 300 мкМ и эндогенных аминов в концентрации 1мМ, а также капсаицина в концентрации 5 мкМ и SB-366791 в концентрации 30 мкМ, могут ли наблюдаемые эффекты быть опосредованы изменением физико-химических свойств плазматической мембраны под действием перечисленных веществ?

Высказанные замечания и заданные вопросы, прежде всего, являются признаком интереса к хорошо выполненной и значимой научной работе и ни в коей

мере не являются поводом для снижения высокой оценки представленной диссертации.

Диссертация Комаровой Маргариты Сергеевны на тему «Сравнение механизмов действия лигандов ионных каналов семейств TRPV1 и ASIC», представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 03.03.01 «Физиология» является самостоятельной и законченной научно-квалификационной работой по актуальной теме, содержит новые научные результаты и соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 года, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 «Физиология».

Заместитель директора по научной работе,
руководитель группы моделирования ионных
каналов, ведущий научный сотрудник
лаборатории ионных каналов клеточных мембран
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института цитологии
Российской академии наук, Санкт-Петербург

доктор биологических наук по специальности
03.01.03 — «Молекулярная биология»

О.С. Остроумова

« 05 » мая 2019 г.

Адрес: 194223, Санкт-Петербург, Тихорецкий просп., д. 4, ИНЦ РАН

тел.: +7(812) 297 24 60

e-mail: ostroumova@incras.ru

сайт института: <http://www.incras.ru//>

Подпись руки *Остроумовой О.С.*

