

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Глухова Григория Сергеевича
«Исследование структуры мутантных ионных каналов *in vitro* и в модельных мембранах»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.01.02 - биофизика

Работа Глухова Григория Сергеевича посвящена изучению свойств трансмембранных белков – грамицидина А и потенциал-зависимого калиевого канала Kv10.2 из семейства ether-à-go-go (EAG). Особое внимание уделено определению роли N-концевых цитоплазматических доменов в функционировании канала Kv10.2, а также выявлению механизма его активации.

Изучение строения и механизмов функционирования трансмембранных каналов является актуальной задачей, в связи с тем, что именно трансмембранные каналы являются перспективными мишенями для лекарственных средств, в виду возможности их блокировки или активации на поверхности мембраны клеток. Канал Kv10.2 является малоизученным, функция канала в ЦНС остается не выявленной, но между тем известна его повышенная продукция при медуллобластоме, одном из распространенных онкологических заболеваний головного мозга. В перспективе знание механизмов функционирования канала Kv10.2 может помочь в поиске терапевтических агентов против этой формы рака.

Автором диссертации была получена структура канала Kv10.2 с удаленным N-концевым PAS доменом (Kv10.2 Δ 25-135). Показано, что при этом происходит значительная перестройка структуры цитоплазматической части канала, при которой нарушается его функционирование, а именно нарушается взаимодействие канала с актиновым цитоскелетом, процесс транспортировки канала к клеточной мембране, а также изменяется процесс образование кластеров каналов в мембране клетки. Более того были проанализированы эффекты других мутаций канала Kv10.2 с удаленными участками в N-концевой части канала (Kv10.2 Δ 2-24 и Kv10.2 Δ 2-134), которые показали сходные эффекты на функционирование канала, что и удаление PAS домена (Kv10.2 Δ 25-135).

В диссертации исследуется механизм закрытия канала Kv10.2. Результаты, полученные в ходе работы над диссертацией, убедительно доказывают, что закрытие канала стабилизируется путем прямого взаимодействия линкера S4-S6 с C-концевым участком спирали S6. Следует отметить, что данные о механизме закрытия канала Kv10.2 получены впервые.

Кроме безусловных достоинств диссертационной работы, следует отметить наличие и небольших недочетов. В частности, в тексте автореферата имеются опечатки,

не всегда имеются или не всегда вовремя приведены расшифровки сокращений и пояснения некоторых специальных терминов, например, таких как «[Lys3]gA», «N-CAP» и др. Из текста автореферата диссертации не ясно о каких делециях в канале Kv10.2 идет речь, так как в разных частях автореферата указывается разное положение делеций: либо Δ25-135, Δ2-134, либо Δ24-134, Δ2-135. Также в автореферате не разъяснено, почему при изучении структуры мутантного грамицидина А выбрана именно эта мутация (замена аланина на лизин в положении 3). Представленные замечания не влияют на общую положительную оценку работы.

Таким образом, диссертационная работа Глухова Григория Сергеевича «Исследование структуры мутантных ионных каналов *in vitro* и в модельных мембранах» представляет собой завершённое научное исследование высокого уровня и полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 (биофизика).

К.б.н., научный сотрудник ИТБМ
Санкт-Петербургского государственного университета

Гризель Анастасия Владимировна



Гризель Анастасия Владимировна

«07» февраля 2018 г.