

Заключение диссертационного совета МГУ.015.5.

по диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Решение диссертационного совета от «13» апреля 2023 г. № 2

О присуждении Бычкову Максиму Леонидовичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Влияние протон-чувствительных каналов семейства DEG/ENaC на развитие опухолевых клеток» по специальности 1.5.2. – «Биофизика» (1.5. Биологические науки) принята к защите диссертационным советом 9.02.2023 г., протокол № 1.

Соискатель – Бычков Максим Леонидович 1988 года рождения, в 2011 году соискатель окончил магистратуру биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, в 2014 – аспирантуру кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

В настоящее время соискатель работает младшим научным сотрудником в лаборатории биоинженерии нейромодуляторов и нейрорецепторов Государственного Научного Центра Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории биоинженерии нейромодуляторов и нейрорецепторов Государственного Научного Центра Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Научный руководитель – доктор биологических наук, Люкманова Екатерина Назымовна, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией биоинженерии нейромодуляторов и нейрорецепторов Государственного Научного Центра Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Остроумова Ольга Сергеевна, доктор биологических наук, доцент, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией моделирования мембран и ионных каналов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук;

Скоблов Михаил Юрьевич, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией функциональной геномики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»;

Шидловский Юлий Валерьевич, доктор биологических наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией регуляции экспрессии генов в развитии. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена Российской академии наук  
дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 32 опубликованных статьи, в том числе 4 по теме диссертации, из них 4 статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.2. – «Биофизика» (в скобках приведен импакт-фактор журнала IF; индекс цитируемости SJR; объём публикации в печатных листах/вклад автора в печатных листах):

1. Sudarikova A.V.\*, **Bychkov M.L.\***, Kulbatskii D.S.\*, Chubinskiy-Nadezhdin V.I., Shlepova O.V., Shulepko M.A., Koshelev S.G., Kirpichnikov M.P., Lyukmanova E.N. Mambalgin-2 inhibits lung adenocarcinoma growth and migration by selective interaction with ASIC1/ $\alpha$ -ENaC/ $\gamma$ -ENaC heterotrimer. // *Frontiers in Oncology*. — 2022. — V.12. — P. 904742. DOI: 10.3389/fonc.2022.904742 (\*одинаковый вклад авторов; IF 5,74; SJR 1,29; 0,71 п.л./0,5 п.л.).
2. **Bychkov M.L.**, Kirichenko A.V., Shulepko M.A., Mikhaylova I.N., Kirpichnikov M.P., Lyukmanova, E.N. Mambalgin-2 inhibits growth, migration, and invasion of metastatic melanoma cells by targeting the channels containing an ASIC1a subunit whose up-regulation correlates with poor survival prognosis. // *Biomedicines*. — 2021. — V. 9. — № 10. — P. 1324. DOI: 10.3390/biomedicines9101324 (IF 4,76; SJR 0,87; 0,96 п.л./0,7 п.л.).
3. **Bychkov M.L.**, Shulepko M.A., Osmakov D.A., Andreev Y.A., Sudarikova A.V., Vasileva V.Y., Pavlyukov M.S., Latyshev Y.A., Potapov A.A. Kirpichnikov M.P., Shenkarev Z.O., Lyukmanova E.N. Mambalgin-2 induces cell cycle arrest and apoptosis in glioma cells via interaction with ASIC1a. // *Cancers*. — 2020. — V. 12. — № 7. — P. 1837. DOI: 10.3390/cancers12071837 (IF 6,76; SJR 1,35; 0,83 п.л./0,6 п.л.).
4. **Bychkov M.L.**, Shulepko M.A., Vasileva V.Y., Sudarikova A.V., Kirpichnikov M.P., Lyukmanova E.N. ASIC1a inhibitor mambalgin-2 suppresses the growth of leukemia cells by cell cycle arrest. // *Acta Naturae*. — 2020. — V. 12. — № 2. — P. 111–116. DOI: actanaturae.10956 (IF 2,2; SJR 0,44; 0,25 п.л./0,17 п.л.).

На диссертацию и автореферат поступило 2 дополнительных отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высоким уровнем компетентности в области биофизики и наличием соответствующих публикаций в ведущих российских и международных журналах.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для биофизики, а именно:

изучены процессы, лежащие в основе адаптации опухолевых клеток к закислению внешней среды на примере клеток глиомы, меланомы и аденокарциномы легкого;

описаны молекулярные механизмы, происходящие в опухолевых клетках при ингибировании протон-чувствительных каналов, содержащих субъединицу ASIC1a;

показано, что токсин мамбалгин-2 обладает противоопухолевой активностью, и мишенью его действия в опухолевых клетках являются опухолеспецифичные гетеротримерные ионные каналы ASIC1a/ $\alpha$ -ENaC/ $\gamma$ -ENaC;

предложены модели комплексов мамбалгина-2 с гомотримерным каналом ASIC1a и гетеротримерным каналом ASIC1a/ $\alpha$ -ENaC/ $\gamma$ -ENaC, объясняющие селективность токсина.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством.

Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Закисление внешней среды и активация протон-чувствительных каналов, содержащих субъединицу ASIC1a, приводят к увеличению активности митогенных сигнальных путей и стимулируют рост и миграцию опухолевых клеток.

2. Падение внешнего pH приводит к увеличению поверхностной экспрессии субъединиц ASIC1a,  $\alpha$ -ENaC и  $\gamma$ -ENaC протон-чувствительных каналов семейства DEG/ENaC.

3. Ингибирование протон-чувствительных каналов, содержащих ASIC1a, мамбалгином-2 тормозит рост и миграцию опухолевых клеток, снижая активность митогенных сигнальных путей. Мамбалгин-2 ингибирует формирование комплекса циклина D1 с циклин-зависимыми киназами CDK4 и CDK6, что останавливает деление опухолевых клеток и приводит к индукции апоптоза.

4. В опухолевых, но не в нормальных клетках, происходит формирование гетеротримерного протон-чувствительного канала ASIC1a/ $\alpha$ -ENaC/ $\gamma$ -ENaC, который является мишенью действия мамбалгина-2. Мамбалгин-2 ингибирует ток через гетеротримерный канал при значительно меньших концентрациях, чем ток через

гомотример ASIC1a за счет более сильных ионных и полярных/гидрофобных контактов с субъединицей  $\gamma$ -ENaC.

На заседании 13 апреля 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Бычкову М.Л. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 11 докторов наук по специальности 1.5.2. «Биофизика», участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за 16, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного совета  
д.б.н., проф., академик РАН

Рубин Андрей Борисович

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
к.ф.-м.н.

Фурсова Полина Викторовна

13.04.2023

