

Заключение диссертационного совета МГУ.015.1
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от 26 декабря 2025 г. № 54

О присуждении Федорову Дмитрию Андреевичу, гражданство РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация « Na^+/K^+ -зависимая регуляция экспрессии гена *FOS*» по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) принята к защите диссертационным советом 18.11.2025, протокол № 53.

Соискатель Федоров Дмитрий Андреевич, 1997 года рождения.

В 2025 году соискатель окончил аспирантуру биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова.

Соискатель работает в должности младшего научного сотрудника проблемной лаборатории химии ферментов кафедры биохимии МГУ имени М.В.Ломоносова.

Диссертация выполнена на кафедре биохимии МГУ имени М.В.Ломоносова.

Научный руководитель – кандидат биологических наук, Климанова Елизавета Андреевна, доцент кафедры биохимии биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

Официальные оппоненты:

Тюрин-Кузьмин Петр Алексеевич, доктор биологических наук, доцент, доцент кафедры биохимии и регенеративной биомедицины Факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова, старший научный сотрудник лаборатории новых методов в биологии Института биологического приборостроения РАН – обособленного подразделения Федерального исследовательского центра «Пущинский научный центр биологических исследований РАН», педагог-

организатор ГБОУ Школа №1420;

Меньшиков Михаил Юрьевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ангиогенеза Института экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Калюжный Дмитрий Николаевич, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-белковых взаимодействий ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта Российской академии наук, доцент кафедры молекулярной и клеточной биологии Физтех-школы биологической и медицинской физики ФГАОУ ВО Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет) дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их компетентностью в теме диссертационного исследования Федорова Д.А., что подтверждается наличием у д.б.н., доцента Тюрина-Кузьмина П.А. и д.б.н. Меньшикова М.Ю. публикаций в области исследования клеточной сигнализации и наличием у д.ф.-м.н. Калюжного Д.Н. публикаций по изучению свойств G-квадруплексов.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 4 работы, из них 4 статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности.

1. A. A. Shiyan, S. V. Sidorenko, **D. A. Fedorov**, E. A. Klimanova, L. V. Smolyaninova, L. V. Kapilevich, R. Grygorczyk, and S. N. Orlov. Elevation of intracellular Na^+ contributes to expression of early response genes triggered by endothelial cell shrinkage // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2019. – Vol. 53. – №. 4. – P. 638–647. – EDN: IGHFSQ. Импакт-фактор 2,0 (JIF) (1,155/0,2)^{*}

^{*} объем в условных печатных листах/вклад автора в условных печатных листах

2. **D. A. Fedorov**, S. V. Sidorenko, A. I. Yusipovich, E. Y. Parshina, A. M. Tverskoi, P. A. Abramicheva, G. V. Maksimov, S. N. Orlov, O. D. Lopina, and E. A. Klimanova. Na^+/K^+ imbalance contributes to gene expression in endothelial cells exposed to elevated NaCl // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7. – №. 9. – P. e08088. – EDN: BYCCLW. Импакт-фактор 3,6 (JIF) (1,155/0,3)

3. Лопина О.Д., **Федоров Д.А.**, Сидоренко С.В., Букач О.В., Климанова Е.А. Ионы натрия как регуляторы транскрипции в клетках млекопитающих // *Биохимия*. – 2022. – Т. 87. – №. 8. – С. 1132-1144. – EDN: AYZLMK. Импакт-фактор 0,856 (РИНЦ) (1,5/0,35)^{*}

O. D. Lopina, **D. A. Fedorov**, S. V. Sidorenko, O. V. Bukach, and E. A. Klimanova. Sodium ions as regulators of transcription in mammalian cells // *Biochemistry (Moscow)*. – 2022. – Vol. 87. – №. 8. – P. 789-799. – EDN: UXVNDM. Импакт-фактор 2,2 (JIF) (1,155/0,3)

4. O. D. Lopina, S. V. Sidorenko, **D. A. Fedorov**, and E. A. Klimanova. G-quadruplexes as sensors of intracellular Na^+/K^+ ratio: Potential role in regulation of transcription and translation // *Biochemistry (Moscow)* – 2024. – Vol. 89. – №. (Suppl. 1) – P. S262–S277. – EDN: MYHYRO. Импакт-фактор 2,2 (JIF) (1,85/0,4)^{*}

На диссертацию и автореферат поступило 4 дополнительных отзыва, все отзывы положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований были продемонстрированы убедительные доказательства наличия в клетках человека сенсора внутриклеточного соотношения Na^+/K^+ неизвестной природы, обеспечивающего увеличение уровня мРНК гена *FOS*. Впервые установлено, что уменьшение объема клеток эндотелия пупочной вены человека HUVEC увеличивает уровень мРНК гена *FOS* только при повышении внутриклеточного соотношения Na^+/K^+ . Впервые показано, что увеличение соотношения Na^+/K^+ в клетках человека HeLa приводит к временному повышению внутриклеточного значения рН и не влияет на

концентрацию активных форм кислорода в цитоплазме. Впервые установлено, что хотя при повышении соотношения внутриклеточного Na^+/K^+ активируются протеинкиназы ERK1/2, JNK и p38, их ингибирование не подавляет индукцию транскрипции гена *FOS*. Впервые показано формирование как минимум трех G-квадруплексов из олигонуклеотидов с характерными для этих структур последовательностями промоторной области гена *FOS* человека в условиях *in vitro* и обнаружено изменение структуры этих G-квадруплексов при изменении соотношения концентраций одновалентных катионов. Проведенное исследование показывает, что из семи факторов, изменяющихся при повышении соотношения ионов Na^+ и K^+ в клетке, только активация протеинкиназ ERK1/2, JNK и p38, изменение структуры G-квадруплексов и повышение значения внутриклеточного рН могут быть вовлечены в индукцию экспрессии гена *FOS*.

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. Индукция экспрессии *FOS* в ответ на изменение объема клеток HUVEC обусловлена увеличением внутриклеточного Na^+/K^+ -соотношения.
2. Увеличение внеклеточной концентрации Na^+ в пределах физиологической нормы приводит к увеличению потока этого иона в клетки HUVEC через ENaC каналы, что вызывает активацию Na,K -АТРазы, при этом внутриклеточное содержание одновалентных катионов приходит в равновесие в течение 3 ч; индукции экспрессии *FOS* в таких условиях не наблюдается.
3. Увеличение экспрессии *FOS* при ингибировании Na,K -АТРазы в клетках HeLa обусловлено увеличением внутриклеточного Na^+/K^+ -соотношения и не связано с неспецифическим действием ее ингибитора или с деполяризацией плазматической мембранны.

4. Увеличение Na^+/K^+ -соотношения в клетках HeLa приводит к фосфорилированию ERK1/2, JNK и p38, при этом для Na^+/K^+ -зависимой индукции экспрессии *FOS* активация этих киназ не является обязательной.
5. Окислительный стресс не является необходимым условием для Na^+/K^+ -зависимой индукции транскрипции *FOS* в клетках HeLa.
6. Увеличение Na^+/K^+ -соотношения в клетках HeLa приводит к временному росту внутриклеточного рН, который сменяется ацидозом.
7. В промоторе *FOS* существует как минимум три G-квадруплекса, формирование которых показано *in vitro*. Структура этих G-квадруплексов зависит от соотношения концентраций одновалентных катионов, что позволяет рассматривать их в качестве одного из факторов регуляции транскрипции в условиях увеличения внутриклеточного Na^+/K^+ -соотношения.

На заседании 26.12.2025 диссертационный совет принял решение присудить Федорову Д.А. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 9 докторов наук по специальности 1.5.4. Биохимия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета

С.А.Недоспасов

Ученый секретарь

диссертационного совета

Д.Б.Киселевский

26.12.2025 г.