

Заключение диссертационного совета МГУ.011.9

по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «19» декабря 2024г. №4

О присуждении Анисимову Михаилу Николаевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Механизмы динамики микротрубочек её регуляции низкомолекулярными ингибиторами» по специальности 1.5.2. Биофизика (физико-математические науки) принята к защите диссертационным советом МГУ 011.9., 06.11.2024, протокол № 2.

Соискатель Анисимов Михаил Николаевич, 1998 года рождения, в 2021 поступил в аспирантуру физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, в настоящее время продолжает осваивать программу подготовки в аспирантуре по направлению Биологические науки.

Соискатель работает младшим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Центре теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук.

Диссертация подготовлена на кафедре биофизики физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель – доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник кафедры Биофизики отделения экспериментальной и теоретической физики физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова Гудимчук Никита Борисович.

Официальные оппоненты:

- Аветисов Владик Аванесович, доктор физико-математических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, отдел строения вещества, главный научный сотрудник.

- Бершицкий Сергей Юрьевич, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, лаборатория биологической подвижности, заведующий лабораторией, главный научный сотрудник.
- Бураков Антон Владимирович, доктор биологических наук, Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова, отдел функциональной биохимии биополимеров, лаборатория структуры и функции цитоскелета, старший научный сотрудник.

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их компетентностью в области биофизики биополимеров. Оппоненты имеют большое число публикаций в соответствующей сфере исследования, опубликованных в высокорейтинговых журналах. Оппоненты не имеют совместных проектов и публикаций с соискателем.

Соискатель имеет всего работ 6, 3 по теме диссертации, 3 необходимых для защиты, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.2. Биофизика.

1. **M. Anisimov**, A. Korshunova, V. Popov, N. Gudimchuk. Microtubule rescue control by drugs and MAPs examined with in vitro pedestal assay // European Journal of Cell Biology. 2023. Т. 102. № 4. С. 151366. JIF — 4,5. Объём — 0.5625 печ. листа. Вклад соискателя — 0.4523 печ. листа. DOI: 10.1016/j.ejcb.2023.151366.
2. V. Alexandrova, **M. Anisimov**, A. Zaitsev, V. Mustyatsa, V. Popov, F. Ataullakhanov and N. Gudimchuk. Theory of tip structure–dependent microtubule catastrophes and damage-induced microtubule rescues // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2022. Т. 119. № 46. С. e2208294119. JIF — 9,4. Объём — 0.625 печ. листа. Вклад соискателя — 0.321 печ. листа. DOI: 10.1073/pnas.2208294119.
3. Vartanova A., Plodukhin A., Ratmanova N., Andreev I., **Anisimov M.**, Gudimchuk N., Rybakov V., Levina I., Ivanova O., Trushkov I., Alabugin I. Expanding Stereoelectronic Limits of *endo* - *tet* Cyclizations: Synthesis of Benz[*b*]azepines from Donor–Acceptor Cyclopropanes // Journal of the American Chemical Society. 2021. Т. 143. № 34. С. 13952–13961. JIF — 14,4. Объём — 0.625 печ. листа. Вклад соискателя — 0.123 печ. листа. DOI: 10.1021/jacs.1c07088.

На диссертацию и автореферат поступило 4 дополнительных отзывов, все положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2. Биофизика (физико-математические науки) является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований был решён ряд фундаментальных вопросов функционирования внутриклеточных тубулиновых микротрубочек. Диссертация посвящена изучению механизмов динамического поведения микротрубочек, регуляции особенностей этого поведения, а также разработке новых низкомолекулярных веществ-ингибиторов полимеризации белка тубулина. В работе разработаны новые методы для экспериментального изучения динамики микротрубочек и поиска новых лигандов белка тубулина. Установлена ключевая роль дефектов полимерной решетки микротрубочек в процессе их переключения с фазы полимеризации на фазу деполимеризации; найдены новые ингибиторы полимеризации белка тубулина, эффективно останавливающие деление раковых клеток.

Теоретическая значимость работы заключается в установлении физических механизмов динамического поведения микротрубочек. Конкретнее, данная работа устанавливает механизм спасений микротрубочек на основе экспериментальных данных о структурных особенностях строения решетки микротрубочек. Практическая значимость работы заключается в уточнении механизмов действия применяемых в медицине ингибиторов динамики микротрубочек и в разработке нового метода для поиска других эффективных ингибиторов белка тубулина.

1. Впервые экспериментально измерены частоты появления дефектов решетки микротрубочек и спасений с применением новой *in vitro* экспериментальной методики, в которой микротрубочки наблюдаются на микропьедесталах над покровным стеклом. Данная экспериментальная методика, в отличие от всех остальных, позволяет изучать динамическую часть микротрубочки вдали от поверхности покровного стекла, которое может вносить артефакты при взаимодействии с ним решетки микротрубочки. Показано, что вдали от поверхности покровного стекла микротрубочки имеют более регулярную решетку и реже испытывают спасения. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что

дефекты решетки микротрубочки и динамические процессы в них играют основную роль в механизме спасений.

2. С использованием новой экспериментальной методики впервые показано, что низкомолекулярные ингибиторы динамики микротрубочек, паклитаксел и винбластин, способны оказывать неаддитивные эффекты на динамику микротрубочек. Показано, что паклитаксел вызывает спасения микротрубочек зависимым от их дефектов образом.

3. Для решения прикладной задачи поиска новых препаратов химиотерапии в данной работе разработан новый метод скрининга потенциальных лигандов белка тубулина на основе флуоресцентного вещества кумарин-30 и метода микромасштабного термофореза (микротермофореза). Впервые показана способность кумарина-30 связываться с колхициновым сайтом белка тубулина и подавлять динамику микротрубочек. Разработанный метод позволяет по конкуренции с кумарином-30 находить лиганды колхицинового сайта белка тубулина и детектировать взаимодействие лигандов с другими сайтами белка тубулина, что отличает этот метод от всех остальных. Данный метод позволил обнаружить новые ингибиторы динамики микротрубочек, связывающиеся с колхициновым сайтом белка тубулина.

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. Встраивание ГТФ-тубулина в места структурных дефектов решетки микротрубочек является основной причиной их переключений от разборки к сборке. Структурные дефекты микротрубочек могут индуцироваться неспецифическими контактами с окружающими объектами. Микротрубочки, полимеризованные в изоляции от неспецифических контактов, имеют более регулярную решетку и характеризуются почти на порядок меньшей пространственной частотой встраивания ГТФ-тубулина из раствора в решетку: частота снижена с 0.12 ± 0.02 до 0.020 ± 0.005 мкм⁻¹; частота спасений микротрубочек с регулярной решеткой также значительно снижена с 1.7 ± 0.6 до 0.5 ± 0.2 мин⁻¹.

2. Низкомолекулярные ингибиторы динамики микротрубочек, паклитаксел и винбластин, воздействуя одновременно, могут неаддитивно модулировать частоту спасений микротрубочек. Винбластин усиливает стабилизирующий эффект паклитаксела, увеличивая частоту спасений микротрубочек посредством стимуляции формирования структурных дефектов в их решетке.

3. Использование кумарина-30 в качестве флуоресцентного зонда для белка тубулина позволяет обнаруживать взаимодействие данного белка с низкомолекулярными лигандами и проводить классификацию их по сайту связывания на основе измеряемых параметров микротермофоретических кривых.

На заседании 19 декабря 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Анисимову Михаилу Николаевичу ученую степень кандидата физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 10 докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации (1.5.2. Биофизика), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту 0 человек), проголосовали: за 20 против 0, недействительных бюллетеней 0.

Заместитель председателя

диссертационного совета МГУ.011.9,

д.ф.-м.н., проф.

Твердислов В. А.

Ученый секретарь

диссертационного совета МГУ.011.9,

к.ф.-м.н.

Осминкина Л. А.

19 декабря 2024 г.