

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Бычкова Максима Леонидовича «Влияние протон-чувствительных каналов семейства DEG/ENaC на развитие опухолевых клеток», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика (биол. науки).

Автореферат Бычкова Максима Леонидовича «Влияние протон-чувствительных каналов семейства DEG/ENaC на развитие опухолевых клеток» посвящен исследованию механизмов влияния активации и ингибирования протон-чувствительных каналов семейства DEG/ENaC на внутриклеточные сигнальные каскады и развитие опухолевых клеток. Данная тема является актуальной, так как многие ионные каналы вовлечены в прогрессию злокачественных неоплазий, но именно опухолевые клетки обладают механизмами адаптации к закислению внешней среды за счет активации протон-чувствительных каналов семейства DEG/ENaC. Тем не менее, внутриклеточные сигнальные каскады, запускаемые в опухолевых клетках при падении pH внешней среды и используемые опухолями для адаптации к агрессивному микроокружению ранее не были изучены.

В работе показано, что адаптация опухолевых клеток к закислению внешней среды происходит за счет открытия ионных каналов семейства DEG/ENaC, запуска многих внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к усилению роста и миграции опухолевых клеток. Ингибирование ASIC1a-содержащих каналов мамбалгином-2 препятствует адаптации опухолевых клеток к закислению окружающей среды и вызывает гибель клеток. При этом, противоопухолевые эффекты мамбалгина-2 опосредуются взаимодействием белка с гетеротримерным каналом ASIC1a/ $\alpha$ -ENaC/ $\gamma$ -ENaC. Данные о механизмах участия протон-чувствительных каналов семейства DEG/ENaC в развитии опухолевых клеток представляют интерес как для фундаментальной науки, так и могут быть использованы для разработки новых стратегий терапии злокачественных неоплазий.

В работе использован широкий спектр методов биофизики, биохимии, молекулярной и клеточной биологии, исследование представляется цельным, логичным и основные его выводы хорошо подтверждаются результатами различных экспериментов. Представленные в автореферате данные достаточно надежны, однако не совсем понятно, почему мамбалгин-2 не проявляет свои антипролиферативные свойства на нормальных кератиноцитах, экспрессирующих ASIC1a и другие изучаемые в работе субъединицы ENaC. Кроме того, для окончательного понимания природы взаимодействия мамбалгина-2

с гетеротримером ASIC1a/ $\alpha$ -ENaC/ $\gamma$ -ENaC представляется важным проверка данных моделирования при помощи мутагенеза.

Работа производит положительное впечатление, поставленные задачи выполнены. Представленный в автореферате материал позволяет заключить, что диссертация работы Бычкова Максима Леонидовича «Влияние протон-чувствительных каналов семейства DEG/ENaC на развитие опухолевых клеток», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика (биол. науки), является законченным научным исследованием и соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.). Рекомендую присудить степень кандидата биологических наук Бычкову Максиму Леонидовичу.

7 апреля 2023 г.

Старший научный сотрудник

Лаборатории структурной

биологии ионных каналов

Парамонов Александр Сергеевич

Государственный Научный Центр Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук

Адрес: 117997, Российская Федерация, Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10

Телефон: +7 (495) 330 5555

E-mail: office@ibch.ru

личную подпись: *Парамонова А.В.*

УДОСТОВЕРЯЮ

СПЕЦИАЛИСТ ОТДЕЛА  
КАДРОВ ИБХ РАН  
А.Б. КОРНЕЕВА  
195 230 56 83

