

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Ромашина Даниила Дмитриевича «Функции мутантного p53 в кератиноцитах HaCaT», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – «Биохимия»

Транскрипционный фактор p53 регулирует клеточный цикл и является опухолевым супрессором. Известно, что мутации в гене, кодирующий белок p53, выявляются более чем в 50% случаев рака. В частности, мутации в ДНК-связывающем домене p53 чрезвычайно распространены в случаях карциномы кожи. Диссертационная работа Ромашина Даниила Дмитриевича посвящена изучению функций мутантного p53 в иммортализованных кератиноцитах линии HaCaT. Тема работы является актуальной, поскольку свойства мутантного p53<sup>R282Q/H179Y</sup> до сих пор не были изучены в полной мере.

В ходе работы автором впервые была получена новая линия кератиноцитов HaCaT со стабильным нокаутом TP53. Используя методы омиксных технологий автор комплексно охарактеризовал функциональные особенности мутантной формы белка p53<sup>R282Q/H179Y</sup>. В частности, было показано, что инактивация мутантной формы белка приводит к увеличению экспрессии генов, ассоциированных с миграцией и инвазией, а также белков фокальных контактов и ГТФаз семейства Rab. В то же время наблюдалась репрессия ключевых маркеров эпидермальной дифференцировки и активация эпителиально-мезенхимального перехода. В результате проведенной работы автору удалось продемонстрировать, что нокаут TP53 приводит к снижению скорости пролиферации, способствует активации апоптоза и репрессирует программу эпидермальной дифференцировки. Автором были идентифицированы сигнальные пути, активность которых была значительно изменена в результате нокаута, в которых можно отнести MAPK, EGFR, PI3K. Примечательно, что аберрантная активность этих путей характерна для различных типов рака.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, для решения поставленных задач использованы разнообразные современные

биохимические и молекулярно-биологические методы (геномное редактирование CRISPR/Cas9, транскриптомный и протеомный анализ с последующей обработкой данных различными биоинформатическими методами, анализ клеток методом проточной цитофлуориметрии, микроскопия и визуализация целевых клеточных маркеров методом иммуноцитохимии, и др.), позволившие провести широкое исследование и сравнение полученных клеточных культур и сделать обоснованные выводы. Отдельно стоит отметить подход к биоинформатическому анализу. В частности, определение показателя EMT-score дополнительно подтвердило корреляцию транскриптомного профиля с эпителиальным или мезенхимальным фенотипом проанализированных клеток.

По теме диссертации опубликованы работы в рецензируемых научных журналах, полученные результаты также были представлены на 2 конференциях.

К достоинствам автореферата Ромашина Даниила Дмитриевича следует отнести последовательное и логичное изложение материала. Постановка цели, формулировки задач и выбор методов исследования свидетельствуют о высокой компетенции автора. Представленный в автореферате иллюстративный материал не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов, а также подтверждает обоснованность научных положений, вынесенных на защиту, и сделанных выводов.

В качестве недостатков данной работы можно отметить небольшое количество опечаток и ряд неудачных словосочетаний. Высказанные замечания относятся исключительно к стилю изложения и оформлению автореферата и ни в коей мере не снижают положительного впечатления от диссертационной работы в целом и не умаляют значимость ее результатов.

Таким образом можно заключить, что диссертационная работа Ромашина Даниила Дмитриевича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – «Биохимия».

Отзыв подготовил:

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник  
лаборатории клеточной биологии

ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России

БОГОМЯКОВА Маргарита Евгеньевна  19 ноября 2024 г.

Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный  
научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика  
Ю.М. Лопухина Федерального Медико-биологического Агентства»

119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

Телефон: 89157801384

E-mail: margbog\_5@mail.ru

Подпись Богомяковой Маргариты Евгеньевны удостоверяю

Ученый секретарь

ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России,

к.б.н. Кострюкова Елена Сергеевна

20 ноября 2024 г.

