

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Михайловой Алины Геннадьевны

«Мутационные спектры мтДНК животных», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – «Генетика».

Актуальность темы исследования

Изучение мутационных спектров митохондриальной ДНК (мтДНК) является актуальным направлением современной генетики, особенно в контексте исследований процессов старения и развития спектра заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией. Мутационные процессы в мтДНК оказывают значительное влияние на здоровье человека и животных, и их понимание является ключевым для разработки терапевтических подходов к лечению нейродегенеративных и онкологических заболеваний. Диссертация Алины Геннадьевны Михайловой представляет собой вклад в это направление, выявляя новые закономерности мутагенеза мтДНК и его возможного влияния на биологические процессы и возрастные изменения.

Митохондриальная ДНК, в отличие от ядерного генома, обладает особой генетической архитектурой, высокой частотой мутаций и быстрыми темпами эволюции, что делает её ключевым объектом для исследований в области молекулярной генетики и эволюционной биологии. Фокус диссертации на использовании кодонов в мтДНК позволяет глубже понять, как метаболические потребности и клеточные условия могут влиять на выбор тех или иных кодонов. В работе подчёркивается, что использование определённых кодонов в мтДНК связано с метаболическими особенностями и физиологическими условиями организма, такими как температура тела и продолжительность жизни. Действительно, температурные изменения и различия в энергетических потребностях могут способствовать положительному отбору тех мутаций, которые оптимизируют использование кодонов для более эффективного синтеза белков.

Научная новизна и значимость исследования

Научная новизна работы Михайловой Алины Геннадьевны заключается в её попытке рассмотреть кодоновое использование в митохондриальной ДНК через призму эволюционной адаптации и влияния мутационных спектров на эту адаптацию. Впервые проведённый анализ кодонового состава мтДНК различных видов животных и его связь с такими показателями, как температура тела и продолжительность жизни, позволяет осветить новые аспекты эволюционного давления на митохондриальный геном. Автор продемонстрировала, что выбор кодонов в мтДНК может быть оптимизирован в зависимости от энергетических потребностей и экологических условий, что представляет собой актуальный и востребованный шаг в области изучения молекулярной эволюции. Алина Геннадьевна показывает, что кодоновое использование в мтДНК может служить не только механизмом адаптации к специфическим условиям метаболического стресса, но и маркером для определения клеточного состояния, что делает вклад в будущее потенциальное применения этих данных в биомедицине. Можно предположить, что в перспективе такой подход позволит более точно прогнозировать реакцию клеток на

изменения в метаболических условиях и разрабатывать новые стратегии для предотвращения и лечения возрастных заболеваний, связанных с дисфункцией митохондрий.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения и выводы, представленные в диссертационной работе Михайловой Алины Геннадьевны, опираются продуманный и методологически обоснованный подход к анализу кодонового использования в митохондриальной ДНК различных видов животных и раковых клеток человека. Одним из ключевых аспектов работы является использование методов высокопроизводительного секвенирования и глубокого биоинформационического анализа для исследования мутационных процессов и их влияния на выбор кодонов. Эти подходы позволяют автору оценить значимость мутационных изменений и определить, какие факторы играют ключевую роль в изменении предпочтений использования кодонов.

Автор анализирует зависимость между мутационными процессами и кодоновым составом mtДНК, связывая это с изменением уровня окислительного метаболизма и различиями в физиологических характеристиках организмов. На основе этих данных сделаны выводы, что мутационные спектры митохондрий являются высокочувствительными к изменениям метаболической активности, что может объяснить наблюдаемые различия в кодоновом составе у разных видов. В этом контексте автор предполагает, что транзиции AT>GT связаны с адаптивными изменениями в условиях гипоксии и высокой скорости клеточной пролиферации, что значительно углубляет понимание молекулярных механизмов старения и развития возрастных заболеваний.

Результаты исследований опубликованы в признанных международных журналах, что также добавляет уверенности в объективной обоснованности выводов исследования.

Оценка структуры и оформления диссертации

Диссертация Алины Геннадьевны изложена логично и последовательно, включает разделы: Введение, Обзор Литературы, Материалы и Методы, Результаты исследования, Обсуждение, Выводы и список литературы. Работа содержит 40 рисунков и 29 таблиц для облегчения восприятия данных. Обзор литературы выполнен на высоком уровне, хорошо структурирован и охватывает основные современные достижения в области изучения митохондриального мутагенеза. Оформление диссертации соответствует всем требованиям, предъявляемым к научным работам подобного рода.

Методологический раздел работы также вызывает положительные впечатления своей детальностью и точностью. Применение современных методов анализа данных, включая высокопроизводительное секвенирование и алгоритмы нормализации мутационных спектров, подчеркивает высокий научный уровень работы.

В целом, диссертация представлена на высоком уровне и отвечает требованиям, предъявляемым к научным работам такого уровня.

Замечания по диссертационной работе

Несмотря на высокий уровень выполненной работы, необходимо отметить несколько замечаний, связанных с анализом использования кодонов в митохондриальной ДНК и его влиянием на адаптацию организмов. Одним из главных вопросов, который хотелось бы более подробно осветить, является роль кодонового предпочтения в условиях изменяющегося метаболического статуса, особенно в условиях окислительного стресса и изменения температуры тела. В работе упоминается, что эти факторы влияют на мутационные спектры mtДНК, но отсутствует более глубокий анализ того, каким образом эти изменения могут регулироваться на уровне синтеза белков и как именно выбор кодонов влияет на эффективность трансляции в митохондриях.

Раздел «Обзор литературы» демонстрирует широкий охват актуальных исследований в области молекулярной биологии и генетики митохондрий, включая исследования по кодоновому использованию и их значению для синтеза белков. Однако, несмотря на глубину и разносторонность представленного анализа, не хватает более критического рассмотрения противоречий в литературе. Автор мог бы уделить больше внимания обсуждению альтернативных точек зрения и гипотез, что позволило бы глубже проникнуть в суть сложных вопросов, касающихся мутационных процессов и адаптационных механизмов митохондрий.

Также стоит отметить, что научная новизна работы могла бы быть усиlena путём более глубокой интерпретации данных о вариабельности кодонового состава в контексте взаимодействия между ядерным и митохондриальным геномами. Введение в диссертацию анализа кросс-совместимости этих геномов могло бы предложить более целостное видение механизмов регуляции синтеза белков в условиях динамически изменяющегося метаболического статуса клетки. Это позволило бы более полно понять, как эволюция митохондриального генома связана с адаптивными изменениями в клеточной и организменной физиологии. Было бы полезно в дальнейшем провести более детальный сравнительный анализ кодоновых предпочтений у видов с различной продолжительностью жизни и адаптацией к экстремальным условиям, чтобы глубже понять эволюционные стратегии, направленные на оптимизацию митохондриальных функций.

Отдельно прошу автора обосновать использование репертуара митохондриальных белков восьмилетней давности (2016 год). Можно ли предположить, что, с учетом взрывного роста депонирования геномных и митохондриальных геномов, результаты исследований могли бы быть скорректированы и выявлены новые закономерности, например в аспекте конвергентных эволюционных процессов у разных групп организмов обитающих в сходных экологических условиях.

В заключение, несмотря на небольшие недостатки, диссертация Михайловой Алины Геннадьевны представляет собой значительный вклад в область генетики митохондрий и открывает новые перспективные направления для исследований в этой важной области.

Заключение

Диссертационная работа Алины Геннадьевны Михайловой представляет собой значительный вклад в область генетики и молекулярной биологии. Представленные результаты обладают высокой научной новизной что подтверждается публикациями в ведущих научных журналах и докладами на международных конференциях. Полученные автором результаты могут быть в перспективе использованы в дальнейшем для разработки новых методов диагностики и терапии заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией.

Диссертационная работа Михайловой Алины Геннадьевны «Мутационные спектры mtДНК животных» представляет собой завершенное самостоятельное исследование; содержание диссертации полностью соответствует п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученый степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 с изменениями, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание степени кандидата биологических наук, а ее автор Михайлова Алина Геннадьевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – генетика биологической отрасли науки.

Гусев Олег Александрович

К.б.н., в.н.с., Руководитель центра Регуляторная Геномика,

Институт Фундаментальной Медицины и Биологии

Казанский Федеральный Университет

420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18

<https://kpfu.ru/>

Телефон: +7 (843) 233-71-09

e-mail: public.mail@kpufu.ru

07.10.2024

