



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственный научный центр Российской Федерации
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(ГНЦ ИБХ РАН)

ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, Москва, 117997. Для телеграмм: Москва В-437, Биоорганика
телефон: (495) 335-01-00 (канц.), факс: (495) 335-08-12, E-mail: office@ibch.ru, www.ibch.ru
ОКПО 02699487 ОГРН 1037739009110 ИНН/КПП 7728045419/772801001

09.10.2024 № 4.10-48-1157

на № _____ от _____



УТВЕРЖДАЮ:
Зам. директора Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Государственный научный центр
Российской Федерации
ИНСТИТУТА
БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
РАН им. академиков М.М.
Шемякина и Ю.А. Овчинникова
д.ф.м.н., профессор
Р.Г. Ефремов

"08" октября 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Михайловой Алины Геннадьевны на тему «Мутационные спектры мтДНК животных», представленную к защите в диссертационном совете 24.1.088.01 (Д 002.214.01) на базе ФГБУН «Институт общей генетики имени Н. И. Вавилова» Российской академии наук на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Актуальность исследования

Диссертация Михайловой А. Г. посвящена исследованию мутагенеза митохондриальной ДНК. Скорость мутаций мтДНК увеличена примерно в 10 раз по сравнению с ядерным геномом, и многие мутации мтДНК ассоциированы как с наследственными заболеваниями человека (в частности, энцефаломиопатиями), так и с изменениями, возникающими при старении (в частности, нейродегенерацией и саркопенией). Однако ключевые факторы (мутагены), приводящие к такому высокому уровню мутаций, и их мутационные подписи в мтДНК до сих пор остаются неизвестными. Данное исследование, несомненно, актуально, поскольку в работе сделан первый важный шаг к реконструкции основных природных мутагенов мтДНК и их мутационных подписей.

Научная новизна и ключевые результаты работы

В данной работе впервые были исследованы аспекты мутагенеза митохондриальной ДНК на основе реконструированных мутационных спектров сотен видов позвоночных животных. Анализ паттернов нейтральных (синонимичных) замен показал, что мутационные спектры мтДНК различаются у разных видов животных и зависят от особенностей их жизненного цикла (например, от продолжительности жизни у млекопитающих и уровня базального метаболизма на масштабе всех хордовых). Обнаруженные корреляции свидетельствуют о том, что внутренний мутагенез мтДНК, несмотря на его консервативность, чувствителен к изменениям уровня метаболической активности животных. Эти результаты были применены к исследованию опухолевых тканей человека, где также выявлены корреляции между уровнем окислительного фосфорилирования и мутационным спектром мтДНК. Использование такого рода данных открывает новую область, где соматические мутации мтДНК могут служить естественными маркерами клинически значимых характеристик (таких как гипоксия) различных типов опухолей. Таким образом, работа Михайловой А. Г. впервые продемонстрировала, что эволюционно нейтральный мутационный спектр мтДНК не является случайным шумом (как считалось ранее), а содержит информативные данные, которые позволяют восстанавливать ключевые особенности метаболизма как различных видов животных, так и тканей человека.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Михайловой А. Г. написана по стандартному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов, списка сокращений и терминов и списка цитируемой литературы. Общий объем работы составляет 128 страниц, 29 таблиц и 40 рисунков. Список цитируемой литературы включает в себя 123 литературных источников.

Во введении сформулированы цель и задачи исследования, представлены актуальность, новизна темы исследования и практическая значимость работы. Также сформулированы положения, выносимые на защиту. Результаты опубликованы в 3 статьях, 3 из которых входят в список рекомендованных ВАК, и в 18 тезисах.

Глава Обзор литературы включает в себя информацию о существующих пробелах в данной области, а также рассматриваются потенциальные механизмы мутагенеза внутри митохондрий. Также в данном разделе упоминаются различные виды митохондриальных соматических мутаций и формулируется гипотеза относительно ассоциации метаболических параметров различных видов животных и митохондриального мутагенеза.

В главе Материалы и методы приводится широкий диапазон методов, освоенных диссертантом при выполнении исследовательской работы. Все методы описаны в достаточной степени подробно и опубликованы.

Глава Результаты исследования занимает наибольший объем в диссертационной работе и состоит из 3 разделов. Каждый из разделов содержит собственно результаты, обсуждение и краткое заключение.

В главе Обсуждение приведен краткий анализ результатов, полученных при исследовании соматических и герминальных мутационных спектров мтДНК животных и человека.

Выводы соответствуют поставленным задачам.

Замечания и вопросы

1. Необходимо отметить незначительные стилистические погрешности и опечатки в тексте. Например, в главе Обсуждение в предложении «Используя эволюционный подход, мы было реконструировано большое количество мутаций мтДНК у сотен видов позвоночных.» имеется нарушение согласования, местоимение мы выглядит лишним. В другом предложении в главе Обзор литературы «Электронный утечки в митохондриальной дыхательной цепи приводит приводить к образованию активных форм кислорода (АФК)» также присутствует нарушение согласования. Кроме того, вызывает вопрос правильность употребления термина «время генерации поколения», который возможно является не совсем точным переводом английского термина «generation time», не имеющего достоверного аналога в русском языке. В тексте третьей главы результатов встречаются некоторые терминологические неточности и стилистические погрешности. Например, использование термина "раки" вместо более корректного "опухоли" или "злокачественные новообразования".
2. Замечание по представлению данных: Визуализация данных на рисунке 3.39 не оптимальна для демонстрации заявленных различий в частоте А>Г мутаций между нормоксическими и гипоксическими образцами. Вместо используемых столбчатых диаграмм, которые не отсортированы и представляют отношение А>Г мутаций к остальным для каждого образца, было бы более информативно использовать гистограммы или графики распределения вероятностей. Это позволило бы лучше оценить распределение частот А>Г мутаций в обеих группах. Кроме того, для наглядной демонстрации разницы между группами можно было бы использовать график Гарднера-Альтмана, который одновременно иллюстрирует как выборку, так и размер эффекта, или скрипичные диаграммы, которые успешно применялись в предыдущих главах работы. Такое представление данных позволило бы читателю более точно оценить статистическую значимость и величину наблюдаемых различий между нормоксическими и гипоксическими образцами.
3. Замечание по методологии: Автор делает вывод о том, что опухоли становятся более гипоксичными по мере прогрессирования. Однако, несмотря на приведенные литературные ссылки, этот вопрос остается дискуссионным в научном сообществе. Было бы целесообразно более критично рассмотреть данное утверждение и, возможно, провести дополнительные анализы для его подтверждения в рамках исследуемой модели.
4. Анализируя полученные корреляции темпа мутаций А>Г с параметрами жизненного цикла (продолжительность жизни млекопитающих, температура среды обитания рыб), автор использует выражения «мутаген, ассоциированный со старением» или «мутаген, ассоциированный с уровнем базального метаболизма». Хотя корреляционный анализ не позволяет точно выявить химическую природу такого мутагена, было бы интересно узнать мнение автора о возможном химическом механизме, который потенциально приводит ко всем наблюдаемым ассоциациям.
5. Работа могла бы содержать больше самокритики и альтернативных сценариев, объясняющих наблюдаемые явления. Например, утверждая, что корреляция А>Г с продолжительностью жизни млекопитающих обусловлена некоторым мутагеном, ассоциированным со старением, нельзя забывать, что множество других характеристик

сравниваемых животных также связано с продолжительностью жизни — например, масса тела, эффективная численность популяции, экологические стратегии. Может ли автор быть уверен, что именно продолжительность жизни и, соответственно, мутаген, ассоциированный со старением, являются ключевыми механизмами, объясняющими наблюдаемые результаты?

Заключение

Работа выполнена на высоком уровне, написана хорошим языком, прекрасно иллюстрирована. Имеющиеся отдельные опечатки и стилистические погрешности не снижают уровень диссертационной работы. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Диссертационная работа представляет собой завершённое самостоятельное исследование, содержание диссертации полностью соответствует п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 с изменениями, предъявляемыми к диссертациям, представленным на соискание степени кандидата биологических наук. Автор работы, Михайлова А. Г., заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 — генетика биологической отрасли науки.

Отзыв обсужден на заседании отдела Биоматериалов и бионанотехнологий
Протокол № 7 от 27.09.2024 г. Присутствовали – 18 сотр., "за" – 18, "против" и воздержавшихся нет.

Председатель семинара
Зав. отделом Биоматериалов и бионанотехнологий ИБХ РАН
Ученый секретарь ИБХ РАН
д.ф.-м.н.



В.А. Олейников