

Отзыв на автореферат диссертации Алины Геннадьевны Михайловой «Мутационные спектры мтДНК животных» на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Анализ мутационного процесса — важная область эволюционной генетики. Ее развитие связано в первую очередь с изучением раковых опухолей, где такой анализ позволяет разделить влияние различных мутагенов. Есть единичные работы на бактериальных геномах, однако митохондриальные геномы с этой точки зрения исследованы впервые.

Автором описаны и сопоставлены мутационные спектры митохондриальных геномов ряда теплокровных (млекопитающих и птиц) и холоднокровных (рыб, амфибий и рептилий) животных, а также раковых опухолей; полученные результаты сопоставлены с условиями обитания и свойствами исследованных организмов — температурой, продолжительностью жизни, скоростью пролиферации, уровнем метаболизма, оксидативным стрессом. Полученные результаты представляют несомненный интерес; основные из них опубликованы в ведущих международных журналах *Nucleic Acids Research* и *BMC Biology*.

В то же время, у меня есть ряд замечаний, как более содержательных, так и чисто редакционных.

1. Автор рассматривает только частоты нуклеотидных замен, без учета контекста. Это несколько узкое понимание мутационного спектра; в других работах рассматривали тринуклеотидные контексты (измененный нуклеотид и по нуклеотиду с каждой стороны). Впрочем, возможно, для учета контекста данных митохондриальных геномов недостаточно.
2. При интерпретации результатов автор неоднократно пишет о «мутагенах»; в то же время, даже в тех случаях, когда наблюдаются какие-либо специфические эффекты, конкретный молекулярный механизм, как правило, остается неясным, см. например, обсуждение «сильного» и «слабого» мутагенов (стр. 17-18). В этой ситуации я бы полагал, что стоило бы использовать другие термины.

3. Следует отметить, что, хотя наблюдаемые корреляции (например, рис. 3 и 4) статистически значимы, эффект не очень велик.; стоило бы это обсудить. Кстати, неясно, насколько актуальны сотые и тысячные в оценках корреляции и значимости; возможно, эти величины стоило бы округлить. Аналогично, фраза «все р-значения $< 1,583e-08$ » (стр. 10) кажется слишком точной: было бы естественнее выбрать не крайнее значение значимости, а какой-то более «круглый» порог.
4. «Компьютерные симуляции мутагенеза показали, что ожидаемый нейтральный состав нуклеотидов в мтДНК зависит от мутационного спектра и не зависит от начальных условий» (стр. 13). Это теорема, которая тривиально доказывается и не нуждается в симуляциях: нейтральный состав задается собственным вектором матрицы замен нуклеотидов и к нему, действительно, сходится процесс при множественных итерациях независимо от начальных условий.
5. Дальнейшие замечания носят в основном редакционный и стилистический характер.
 - (i) На титульном листе автореферата стоит дата «2022» — это не опечатка?
 - (ii) Автор ведет изложение в основном в пассивном залоге, из-за этого (и из-за отсутствия четкой структуры) не всегда можно понять, какие факты являются литературными, а какие — результатами исследования. Кроме того, это ведет к стилистически неудачным конструкциям, например, «было предположено» (стр. 11), «было продемонстрировано» (стр. 15, стр. 17), «это наблюдение было обнаружено» (стр. 20) и т.п.
 - (iii) «Сосредоточив внимание ... был восстановлен спектр» (стр. 11); «ранее было продемонстрировано увеличение (кстати, кем? Ср. п. iii) ... интерпретируя это как признак» (стр. 15); «сравнивая мутационный спектр ... была выявлена ожидаемая тенденция» (sic!, с опечаткой; стр. 18); «используя разные подходы ... было проведено сравнение» (sic!, с опечаткой; стр. 20). К этому остается только добавить бессмертное из А.П.Чехова: «Подъезжая к сией станции и глядя на природу в окно, у меня слетела шляпа».
 - (iv) «Старение, обусловленное накоплением мутаций», «специфичный для митохондрий мутаген» (стр. 3) — тут выводы предшествуют исследованию.
 - (v) «Избыток Г-нуклеотидов в митохондриальном геноме» (стр. 4) — видимо, речь о какой-то одной цепи? Иначе надо было бы говорить об избытке ГЦ-пар.
 - (vi) «Герменативные мутации здоровых тканей» (стр. 5) — во-первых, опечатка (правильно «герминативные»), во-вторых, из текста неясно, исследовались ли отдельно клетки зародышевого пути; если нет, исследовались ли пары мать-ребенок и т.п., т.е. каким образом были получены данные о герминативных мутациях?
 - (vii) Автор неоднократно, в т.ч. в «Положениях, выносимых на защиту», использует термин «увеличивается» и «уменьшается», когда речь идет просто о сравнении выборок (Положение 2). В то же время, эти глаголы

подразумевают процесс (как в правильно в Положении 3), а не просто наличие различий.

- (viii) «Мутация Ат>Гт может быть чувствительна к уровню молекулярного кислорода» (Положение 4) — а может и не быть; лучше было бы сформулировать более конкретно и/или категорично.
- (ix) «Открытия, сделанные в лаборатории Горбуновой» (стр. 3), «данные... получены от Санчес-Контрерас и др.» (стр. 8) — более уважительно было бы с инициалами, более информативно — со ссылками.
- (x) «Время генерации ... был $\underline{а}$ загружена» (стр. 8).
- (xi) В §2.4 упоминается «температура окружающей среды ... для рыб», «температура птиц» и просто «температура тела» — чья?
- (xii) «Сырые данные» (стр. 8) — жаргон / калька. Еще примеры неудачных выражений: «теплопроводные виды имеют тенденцию достигать созревания быстрее» (стр. 16); «полученные результаты предполагают» (стр. 16); «эти анализы позволили выявить различия» (стр. 20); «полученные наши результаты» (стр. 20).
- (xiii) Очень разнообразно оформление литературы. Списки авторов иногда даются полностью, а иногда сокращаются по непонятному принципу. Название русскоязычного журнала (ссылка 3) почему-то дано по-английски (при этом список авторов — по-русски). Сокращения даны строчными буквами (например, «мтднк»), хотя в основном тексте использованы заглавные (мтДНК). В названиях одних и тех же конференций разных годов заглавные и строчные буквы используются по-разному: ср. «Bioinformatics of genome regulation and structure/systems biology» и «Bioinformatics of Genome Regulation and Structure\Systems Biology» или «SMBE2023: abstracts book» и «SMBEv2021: Abstract Book» (sic! — с опечаткой).

Повторю, что указанные недостатки носят редакционный характер и никоим образом не затрагивают содержательную сторону работы. Полученные результаты интересны, важны и не вызывают сомнений; методы их получения адекватны.

Считаю, что автореферат и опубликованные статьи убедительно свидетельствуют о том, что Алина Геннадьевна Михайлова заслуживает присвоению ученой степени кандидата биологических наук по специальности «1.5.7 — генетика».



Михаил Сергеевич Гельфанд, д.б.н., профессор, член Academia Europaea, почетный член Международного общества вычислительной биологии, вице-президент Сколтеха по биомедицинским исследованиям

22. X. 2024

Юлия Гельфанда
Руководитель отдела
Кадрового администрирования
Гук О.С.



