

Отзыв

на автореферат диссертации Михайловой Алины Геннадьевны
«Мутационные спектры мтДНК животных»,
представленной к защите на ученую степень кандидата биологических наук по
специальности 1.5.7 - генетика.

Исследование мутационных спектров мтДНК различных организмов является одной из важнейших и крайне актуальных проблем не только современной молекулярной генетики, но и фундаментальной медицины старения. Используя факт универсального единого набора и взаиморасположения генов в мтДНК позвоночных животных, можно, используя единую универсальную методику подсчета мутаций, отследить закономерности хода как макро-, так и микро-эволюции мтДНК даже на уровне изменчивости отдельных нуклеотидов (а также закономерности нуклеотидной изменчивости мтДНК внутри отдельных тканей одного стареющего организма). Важно, что вскрытые на разных уровнях биологической организации и разных временных масштабах закономерности изменчивости мтДНК будут биологически и статистически сравнимы. Это открывает возможность обнаружения фундаментальных принципов организации и эволюции мтДНК (как минимум, мтДНК позвоночных животных), крайне важных как для фундаментальной науки для понимания происхождения и эволюции жизни, так и для прикладных работ в области биотехнологии и фундаментальной медицины старения.

Диссертационная работа Михайловой Алины Геннадьевны, посвященная восстановлению и сравнительному анализу нейтральных (по крайней мере, наиболее нейтральных с точки зрения современной молекулярной биологии) мутационных спектров мтДНК разных позвоночных животных (в т.ч. животных одного вида, но разного возраста), а также раковых тканей человека, является пионерской в данной области исследований и поэтому ее актуальность не вызывает сомнений. Научная новизна работы заключается в том, что впервые восстановленные мутационные спектры мтДНК различных видов животных позволили впервые обнаружить, что вероятность транзиций А>Г на тяжелой цепи митохондриального генома увеличивается у долгоживущих животных и у животных с повышенной температурой тела. При этом важно, что была впервые показана взаимосвязь мутационного спектра мтДНК, а именно частот транзиций А>Г, внутри одного и того же организма с уровнем аэробного метаболизма клеток и скоростью их пролиферации.

В целом оценивая автореферат диссертационной работы Михайловой А.Г. положительно, мне приходится указать на некоторые значительные неточности (неаккуратности) в представлении материала. Например, (1) в параграфе *Степень достоверности и апробация работы* указано, что “Результаты исследования представлены в 6 научных публикациях, в том числе в 3 статьях в ведущих научных журналах...” однако в *Списке опубликованных работ по теме диссертации* приведены лишь 3 статьи в журналах списка ВАК; (2) в пп. 3.1.1. *Результатов и обсуждения* говорится о проанализированной выборке людей разного возраста (от 10 до 90 лет), однако на *Рис. 1* возраста людей не рассматриваются, хотя написано “Анализ данных мутаций у людей показал, что они также связаны с возрастом”; (3) не смотря на то, что в *Материалах и методах* говорится, что “Для анализа филогенетической инерции использовался метод PGLS” ни на одной из подписей рисунков (*Рис. 3, 4, 5, 7, 8, 9*), показывающих корреляции, нет данных о филогенетической инерции (хотя в цитируемых статьях по теме диссертации такая информация представлена), нет этих данных также и в тексте автореферата; (4) наконец, очевидно, что нейтрально эволюционирующими позициями в белок-кодирующих генах мтДНК можно считать лишь четырежды вырожденные третьи позиции кодонов, что приводит к несоответствию подписи *Рис. 8* и обозначения осей Y (“фракция нуклеотидов в полных [митохондриальных] геномах”). Кроме этого, есть значительные вольности в трактовке результатов, например, фраза в *Заключении* “... отсутствие доказательств отбора на синонимичных четырехкратно вырожденных сайтах мтДНК млекопитающих ...” говорит о пренебрежении Михайловой А.Г. к современным данным, например, опубликованным, как минимум, в работах Hsin-Jung Li S. et al. Nat Protoc. 2021 16(6):2802-2825, Árnadóttir E.R. et al, Cell 2024 187(15):3904-3918.e8, An J. et al. Nat Genet. 2024 56(8):1665-1677, и в препринтах Wakigawa T. et al. bioRxiv DOI: 10.1101/2023.07.19.549812, Lareau C.A. et al. bioRxiv DOI: 10.1101/2023.04.23.537997, Lake N.J. et al. bioRxiv DOI: 10.1101/2022.12.16.520778.

Однако вышеописанные замечания не снижают значимости и объема выполненной работы.

Автореферат отражает весь объем исследования, работа удовлетворяет всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Таким образом, диссертационная работа Михайловой Алины Геннадьевны представляется полностью законченной квалификационной работой, а её автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – генетика.

С.н.с. Лаборатории молекулярной генетики человека,
ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии
Сибирского отделения Российской академии наук
просп. акад. Лаврентьева 8/2, Новосибирск, 630090

к.б.н.

email: genkvg@gmail.com

тел. 8-383-363-50-42

Гунбин Константин Владимирович

15.10.2024



Давыдова Г. А.