

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ри Натальи Александровны «Анализ молекулярных механизмов утилизации нитрита в клетке *Escherichia coli* методами математического моделирования», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика

Исследование метаболических путей утилизации нитрита клетками *E. coli* является актуальной задачей, так как изучение регуляции нитрит-утилизирующей активности позволяет приблизиться к пониманию механизмов функционирования нитритной респираторной системы в условиях анаэробного дыхания у *Escherichia coli* и близких к ней видов бактерий, а также оценить вклад отдельных компонентов этой системы в кинетику утилизации нитрита.

Поставленные в диссертационной работе задачи Ри Н.А. решает с использованием методов математического моделирования. При этом автор убедительно демонстрирует возможности этих методов для изучения механизмов регуляции сложных биологических систем, включая: интеграцию и обобщение существующих знаний в рамках предметной области; анализ данных и формулировку гипотез; построение и верификацию моделей; проверку гипотез и генерацию новых знаний в данной предметной области. Для этого Ри Н.А. разработала два варианта моделей: базовую (M1) и расширенную (M2), которые были адаптированы к имеющимся экспериментальным данным по динамике экспрессии *nrfA* и *nirB* генов, продукты которых входят в состав ферментов, утилизирующих и транспортирующих нитрит.

Исследование базовой модели (M1) показало, что учет молекулярно-генетических механизмов регуляции экспрессии генов, кодирующих субъединицы ферментов, утилизирующих и транспортирующих нитрит, позволяет описать экспериментально наблюдаемую кинетику утилизации нитрита в области высоких концентраций нитрита в среде (выше 2 мМ).

Чтобы описать кинетику утилизации нитрита в области низких значений (0-1 мМ) была высказана гипотеза о наличии дополнительных источников нитрит-утилизирующей активности. Согласно этой гипотезе дополнительная нитрит-утилизирующая активность может быть реализована за счет локального изменения концентрации периплазматической Nrf нитритредуктазы при переходе из цитоплазмы в периплазму под действием мембранного потенциала, формирование которого является следствием

активности ферментов респираторной цепи. Данная гипотеза была учтена в рамках расширенной модели (M2). Её исследование показало, что заложенные в модель механизмы и постулаты позволяют достичь хорошей степени адаптации модели к экспериментальным данным по динамике накопления нитрита.

Результаты, полученные в данной диссертационной работе, дополняют имеющиеся представления о респираторной системе *E. coli*, использующей в качестве субстрата токсичные для клетки вещества, каковым является нитрит, и могут послужить основой для дальнейших экспериментальных исследований системы утилизации нитрита у *E. coli*.

В целом, диссертационная работа Ри Н.А. производит хорошее впечатление. Она является законченной научно-квалификационной работой, хорошо иллюстрирована и не дает повода для серьезных критических замечаний.

Основные результаты диссертации опубликованы в пяти в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в РИНЦ и Scopus и/или WoS.

Исходя из актуальности, новизны, теоретической и практической значимости считаю, что диссертационная работа Ри Натальи Александровны «Анализ молекулярных механизмов утилизации нитрита в клетке *Escherichia coli* методами математического моделирования» представляет собой завершённое научное исследование, удовлетворяющее требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Содержание диссертации соответствует специальности, по которой она представляется, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Зав. теоретическим отделом
д-р биол. наук
р.т. +7 (383) 363-47-00 вн. номер 2001,
e-mail: bazhan@vector.nsc.ru

С.И. Бажан

Федеральное бюджетное учреждение науки
«Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора
тел.: +7 (383) 336-60-10
факс: +7 (383) 336-74-09, web-сайт: <http://www.vector.nsc.ru>)

Подпись заведующего отделом, д-р биол. наук С.И. Бажана заверяю:
Ученый секретарь ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора
канд. биол. наук, доцент



О.А. Плясунова

4 ноября 2018 г.