

## 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

Работа Ри Натальи Александровны сосредоточена на важной и актуальной задаче системной биологии – на изучении особенностей динамики функционирования метаболических систем, а конкретно, на изучении респираторной цепи бактерии *E. coli* с помощью методов математического моделирования. Несмотря на некоторую степень изученности системы утилизации нитрита бактерией *E. coli*, применение теоретических подходов исследования позволило автору выявить новый механизм регуляции системы утилизации нитрита в области низких концентраций добавленного нитрита. Ри Н.А. рассмотрела различные гипотезы природы данной активности и, в результате анализа численных расчетов по различным вариантам разработанной ею модели, была выдвинута гипотеза о том, что концентрация фермента повышается за счет влияния мембранного потенциала на транспорт субъединиц Nrf редуктазы в периплазму.

С целью подтверждения гипотезы и дальнейшего исследования системы диссертант разработал три более детальные математические модели. Результаты численных расчетов моделей позволил подтвердить гипотезу о влиянии мембранного потенциала на скорость утилизации нитрита. Структура респираторной цепи, приводящей к формированию мембранного потенциала, ранее не была изучена, поэтому, основываясь на косвенных литературных данных, Ри Н.А. предложила два варианта пути передачи электронов с формата на нитрит. Данные сценарии были введены в модель, и численные расчеты показали, что природа мембранного потенциала не влияет на скорость утилизации нитрита Nrf редуктазы.

В результате исследований четырех динамических моделей утилизации нитрита бактерией *E. coli* в условиях хемостата были получены новые факты о функционировании данной системы, сформулированные в положениях, выносимых на защиту:

1. Особенности молекулярно-генетических механизмов регуляции экспрессии *nrf* и *nir* оперонов, кодирующих субъединицы респираторной и цитоплазматической нитритредуктаз у *E. coli*, позволяют объяснить наблюдаемую скорость утилизации нитрита в хемостате при концентрации субстрата в среде выше 2 мМ и не достаточны для объяснения таковой при концентрациях ниже 2 мМ.
2. Мембранный потенциал является достаточным механизмом регуляции активности периплазматической Nrf редуктазы у *E. coli*, обеспечивающим необходимую скорость утилизации нитрита в хемостате при концентрации субстрата в среде ниже 2 мМ.

Полученные знания о новом механизме регуляции скорости работы периплазматических белков могут быть использованы для дальнейших исследований

на других биологических объектах, что представляет собой интерес с фундаментальной точки зрения.

На основе текста автореферата можно сделать вывод о том, что диссертация представляет собой завершённое исследование, основные результаты которого представлены в пяти статьях, опубликованных как в российских, так и зарубежном журналах, входящих в список журналов ВАК, а также на международных научных конференциях.

Представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.13 № 842 с изменениями от 21.04.2016 № 335 в ред Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 №748, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ри Н.А. заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Доктор биологических наук по  
специальности 03.01.09 – математическая биология,  
биоинформатика, академик РАН  
директор, главный научный сотрудник,  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии»  
имени В.Н. Ореховича



Лисица Андрей Вальерьевич

02.11.2018

Адрес: 119121 Москва, ул. Погодинская-10 стр. 8. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ).  
Тел. 8-499-246-37-31, E-mail: [inst@ibmc.msk.ru](mailto:inst@ibmc.msk.ru)