

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию Ри Натальи Александровны

«Анализ молекулярных механизмов утилизации нитрита в клетке *Escherichia coli* методами математического моделирования», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика»

Актуальность Диссертационная работа Натальи Александровны Ри посвящена изучению взаимосвязи между структурно-функциональной организацией генных сетей и их динамическими свойствами. Объектом этого теоретического исследования стали механизмы функционирования нитритной респираторной системы в условиях анаэробного дыхания у *E. coli*. Актуальность работы обусловлена, во-первых тем, что этот тип дыхания наиболее характерен для *E. coli* в естественных местах ее обитания в кишечнике млекопитающих и, в частности, человека. Важная физиологическая роль, которую играет эта симбиотическая бактерия, широко известна. Также известно, что взаимоотношения организма человека с *E. coli* довольно сложно устроены. В частности, нитрит, который образуется в процессе утилизации нитрата, токсичен не только для бактериальных клеток, но и для клеток хозяина, а побочные продукты утилизации нитрита являются мутагенами. Это делает актуальной изучение до сих пор не исследованных динамических аспектов функционирования генетических систем, включенных в нитрат-ассоциированную цепь передачи электронов и нитритного метаболизма. Помимо этого, поскольку клетки *E. coli* могут расти на нитрите и использовать его в качестве источника электронов для синтеза АТФ, представляют интерес не только механизмы контроля внутриклеточной концентрации нитрита у бактерий, но и механизмы формирования цепи передачи электронов в условиях дыхания на нитрите. Эти механизмы также до сих пор также не ясны. И, наконец, тема работы Н.А.Ри представляет существенный интерес и в связи с предполагаемой ролью аббераций метаболизма *E. coli* при развитии ряда патологий.

Структура работы несколько отличается от принятой у экспериментаторов: в ней вполне естественно отсутствует раздел «Материалы и методы», а методические аспекты основных частей исследования разнесены

Обзор литературы Адекватно характеризует контекст современных данных о структурно-функциональных организации цепей переноса электронов у *E. coli*. Особое внимание Н.И. Ри уделила организации респираторной системы в условиях анаэробного дыхания при восстановлении нитрата в нитрит. Подробно описана организация системы утилизации нитрита в клетке *E. coli*. Эта система состоит из респираторной и ассимиляционной систем. Соответственно, в дитературном обзоре описа-

ны молекулярные механизмы регуляции генов, кодирующих ферменты транспорта нитрита и его утилизации. Заключительная часть обзора посвящена описанию существующих подходов к моделированию процессов клеточного дыхания и обзору существующих моделей респираторных систем.

Глава 2 Посвящена описанию разработки и исследования динамических свойств модели, которая описывает процессы утилизации нитрита культурой клеток *E. coli*, культивируемой в глюкозо-лимитированных условиях хемостата. Было разработано два варианта модели: М1 (базовый) и М2 (расширенный). Модели были адаптированы к экспериментальным данным по динамике экспрессии *nrfA* и *nirB* генов, кодирующих структуру *Nrf* и *NirB* нитритредуктаз.

Глава 3 Содержит описание результатов реконструкции молекулярно-генетических механизмов формирования мембранного потенциала в условиях роста клеток *E. coli* на нитрите.

Заключение и выводы Выводы работы адекватны и показывают, что цель работы достигнута, а цели, поставленные перед Н.А. Ри - достигнуты. Научная новизна и практическая значимость работы также никаких сомнений не вызывают

Замечание по диссертационной работе Единственное замечание, которое у меня возникло, состоит в том, что в работе недостаточно полно охарактеризовано, каким образом результаты применения моделей зависят от изменений основных параметров. Полагаю, что следует привести хотя бы несколько примеров поведения моделей в зависимости от условий. Это важно еще и для того, чтобы было возможно судить, насколько разработанный автором аппарат пригоден для описания необычных (патологических) значений параметров.

Это замечание и немногочисленные мелкие стилистические недостатки никак не влияют на основной вывод отзыва:

Диссертация является законченным исследованием, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. По работе сделаны ясные выводы, соответствующие поставленным задачам. Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации.

Таким образом, из вышесказанного можно сделать вывод о том, что работа Н.А. Ри «Анализ молекулярных механизмов утилизации нитрита в клетке *Escherichia coli* методами математического моделирования», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченным самостоятельным исследованием, которое по актуальности, объему и новизне, а также по степени опубликованности основных результатов отвечает требованиям соответствующего пункта

«Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК РФ», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 №842, а её автор - присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика».

д.б.н., заведующий лабораторией геносистематики
Лимнологического института СО РАН,
664033 Иркутск, ул. Улан-Баторская 3,
тел. (3952) 42-29-23, Электронная почта: sherb@lin.irk.ru

1 ноября 2018 г.



Д.Ю.Щербаков

Подпись заведующего лабораторией, д.б.н. Щербакова Д.Ю. ЗАВЕРЯЮ.
и.о. ученого секретаря ЛИН СО РАН к.б.н. Максимова Н.В.

