

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета НТУ.1.5.8.06

Колпакова Фёдора Анатольевича

на диссертацию **Куляшова Михаила Андреевича**

«Изучение метаболизма аэробного метанотрофа *Methylovimicrobium alcaliphilum* 20Z^R методом потокового моделирования»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

Актуальность темы диссертации

Тема диссертации Куляшова Михаила Андреевича является актуальной и своевременной, поскольку метанотрофные бактерии имеют большое значение в биотехнологии, в частности, для биологической конверсии метана и производства различных коммерчески ценных продуктов. Использование методов системной биологии и потокового моделирования позволяет существенно углубить понимание метаболизма этих микроорганизмов и повысить эффективность их применения.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», заключения, рекомендаций, выводов и приложений. Работа изложена на 182 страницах и включает 60 рисунков и 25 таблиц. Структура диссертации логична, отражает решение поставленных задач и соответствует общепринятым требованиям.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Автором впервые была выполнена реконструкция четырех контекст-зависимых потоковых моделей метанотрофной бактерии *Methylovimicrobium alcaliphilum* 20Z^R с интеграцией данных об экспрессии генов. Впервые определены функциональные особенности гомологов генов *fae* и механизмы их действия в зависимости от присутствия металлов. Предложены новые гипотезы относительно роли фермента Fae1-2. Разработан специализированный модуль BioUML-CBM для работы с потоковыми моделями в рамках платформы BioUML.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Разработанные методические подходы и модели имеют высокую теоретическую значимость для системной биологии и математического моделирования микробного метаболизма. Практическое значение подтверждено использованием разработанного модуля BioUML-CBM в исследовательской и учебной работе, а также перспективами применения выявленных генетических модификаций для увеличения продукции рекомбинантных белков.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации автора убедительно обоснованы результатами комплексного анализа, включающего численные расчеты и экспериментальную верификацию результатов международной исследовательской группой.

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты и выводы.

Оценка диссертационного исследования

Диссертация Куляшова М.А. представляет собой завершенное самостоятельное исследование. В диссертации решена задача разработки подходов и методик для интеграции транскриптомных данных в потоковые математические модели метаболизма метанотрофов в рамках платформы BioUML, а также задача расширения потоковой модели для учёта синтеза комбинаций рекомбинантных-маркерных белков. В диссертации приведены результаты реконструкции и анализа четырех контекст-зависимых моделей, выявлены количественные изменения метаболических потоков в зависимости от условий культивирования, а также анализ теоретический анализ модифицированной модели для выявления наиболее перспективных модификаций для увеличения продукции рекомбинантных белков.

Основные результаты диссертационного исследования отражены в трех статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных Web of Science/Scopus, из которых две статьи опубликованы в журналах первого квартиля (Q1), а также в восьми тезисах научных конференций.

Диссертационная работа полностью соответствует заявленному паспорту научной специальности «1.5.8. Математическая биология, биоинформатика», и соответствуют п.1. «Математическое и компьютерное моделирование живых систем: биомолекул, ферментативных реакций, метаболических и сигнальных путей, субклеточных структур, клеток, тканей, органов, систем органов, организмов, популяций, биоценозов.» и п.14. «Математические модели, численные методы, алгоритмы и программные средства применительно к процессам получения, накопления, обработки и систематизации биологических и медицинских данных и знаний» паспорта научной специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика (биологические науки).

Замечания по диссертации

1. Несмотря на высокий уровень и научную новизну работы, в диссертации недостаточно подробно обсуждены методологические ограничения используемых подходов потокового моделирования, особенно в контексте интеграции транскриптомных данных. Было бы полезно представить более детальное обсуждение того, как эти ограничения могут повлиять на точность получаемых результатов и какие шаги могут быть предприняты для минимизации данных ограничений.

2. В диссертации недостаточно детально обоснован выбор конкретных условий моделирования (например, концентрации металлов, параметры культивирования). Включение более подробного анализа или описания влияния металлов на метаболизм *M. alcaliphilum* 20Z^R могло бы помочь лучше понять причины и последствия выбора именно этих параметров.
3. Также в тексте диссертации присутствуют синтаксические и орфографические ошибки, имеется ряд опечаток.

Отмеченные недостатки не снижают высокого качества исследования и не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации, описанные выше. Результаты оригинальны, обладают научной новизной и практически значимы.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней Автономной некоммерческой образовательной организацией высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус»

Диссертационная работа Куляшова Михаила Андреевича является законченной научно-квалификационной работой, в которой изложены значимые научные результаты, имеющие теоретическое и практическое значение для развития соответствующей отрасли знаний:

Разработан и реализован специализированный модуль BioUML-CBM, позволяющий проводить численное моделирование и анализ контекст-зависимых метаболических моделей, что является новым и научно обоснованным решением, имеющим существенное значение для системной биологии и биоинформатики в России.

Впервые реконструированы четыре контекст-зависимые потоковые модели метанотрофной бактерии с интеграцией транскриптомных данных, что позволило существенно уточнить представления о метаболических путях и механизмах регуляции в изучаемом микроорганизме.

Предложены и экспериментально верифицированы гипотезы о новых функциях гена *fae1-2*, а также о роли W-зависимой формилдегидрогеназы в метаболизме *M. alcaliphilum* 20Z^R при разных условиях культивирования.

Разработаны расширенные версии математических моделей, позволяющие оптимизировать продукцию рекомбинантных белков и идентифицировать перспективные генетические модификации, что подтверждает значимый биотехнологический потенциал полученных результатов для развития соответствующих отраслей промышленности в Российской Федерации.

Диссертационная работа Куляшова Михаила Андреевича «Изучение метаболизма аэробного метанотрофа *Methylovibrio methylotrophicus* 20Z^R методом потокового моделирования» отвечает требованиям пп.2.1–2.6 Положения о присуждении ученых степеней Автономной некоммерческой образовательной организацией высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус» утвержденного приказом от

25 декабря 2023 г. № 350/1-ОД-У, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Куляшов М. А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Член диссертационного совета
НТУ.1.5.8.06

д.б.н., научный руководитель,
направление "Вычислительная
биология" Научный центр генетики и
наук о жизни

АНОО ВО «Университет «Сириус»,
федеральная территория «Сириус»

Колпаков Федор
Анатольевич

05.05.2025



Сведения:

Колпаков Федор Анатольевич

Докторская диссертация защищена по специальности
1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего
образования «Научно-технологический университет «Сириус»

Адрес организации: 354349, Российская Федерация, Краснодарский край,
федеральная территория «Сириус», Олимпийский проспект, д.1

Телефон: 8 913 943 1649

e-mail: kolpakov.fa@talantiuspeh.ru

Подпись Колпакова Ф.А.
Колпаков Ф.А.
Руководитель научной группы
Федор Анатольевич Колпаков
*2025*