

Заключение диссертационного совета МГУ.015.5

по диссертации на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук

Решение диссертационного совета от «20» июня 2024 г. №5

О присуждении Кривицкой Александре Вячеславовне, гражданину РФ, ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Молекулярное моделирование механизмов ферментативных реакций, связанных с бактериальной резистентностью к β -лактамным антибиотикам» по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика принята к защите диссертационным советом 25 апреля 2024, протокол № 3.

Соискатель Кривицкая Александра Вячеславовна 1996 года рождения, в 2020 году соискатель окончила магистратуру РХТУ им. Д.И. Менделеева, в настоящий момент является аспирантом 4 года обучения Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», там же работает младшим научным сотрудником группы молекулярного моделирования Института биохимии им. А.Н.Баха.

Диссертация выполнена в группе молекулярного моделирования Института биохимии им. А.Н.Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук».

Научный руководитель – доктор физико-математических наук, профессор РАН, профессор кафедры физической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» Хренова Мария Григорьевна.

Официальные оппоненты:

Шайтан Алексей Константинович, доктор физико-математических наук, член-корреспондент РАН, профессор кафедры биоинженерии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»;

Щекотихин Андрей Егорович, доктор химических наук, профессор, профессор РАН, директор, заведующий лабораторией химической трансформации антибиотиков ФГБНУ "Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе";
Полынская Юлия Геннадьевна, кандидат физико-математических наук, научный сотрудник отдела материаловедения ООО "Кинтех Лаб";

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 30 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 6 работ, из них 6 статей, опубликованных, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика (в скобках приведен импакт-фактор журнала, объем публикации в печатных листах/вклад автора в печатных листах).

1. Khrenova M.G., **Krivitskaya A.V.**, Tsirelson V.G., The QM/MM-QTAIM approach reveals the nature of different reactivity of cephalosporins in the active site of L1 Metallo- β -Lactamase // *New Journal of Chemistry*. – 2019. – Vol. 43. – № 19. – P. 7329-7338 (JIF 3.3, 0.91/0.60 п. л.).
2. **Krivitskaya A.V.**, Khrenova M.G. Boronic Acids as Prospective Inhibitors of Metallo- β -Lactamases: Efficient Chemical Reaction in the Enzymatic Active Site Revealed by Molecular Modeling // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – № 7. – P. 2026-2039 (JIF 4.6, 1.27/0.90 п. л.).
3. **Кривицкая А.В.**, Хренова М.Г. Молекулярное моделирование активации цефтриаксона в активных центрах пенициллин-связывающих белков 2 // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2022. – Т. 71. – № 5. – С. 915-920 (РИНЦ 1.71, 0.47/0.42 п. л.); (переводная версия: **Krivitskaya A.V.**, Khrenova M.G. Molecular modeling of ceftriaxone activation in the active sites of penicillin-binding proteins 2 // *Russian Chemical Bulletin*. – 2022. – Vol. 71. – № 5. – P 915-920 (SJR 0.297, 0.42/0.36 п. л.)).
4. **Krivitskaya A.V.**, Khrenova M.G. Interplay between the Enamine and Imine Forms of the Hydrolyzed Imipenem in the Active Sites of Metallo- β -lactamases and in Water Solution // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2022. – Vol. 62. – № 24. – P. 6519-6529 (JIF 5.6, 1.03/0.70 п. л.).
5. **Krivitskaya A.V.**, Khrenova M.G. Influence of the Active Site Flexibility on the Efficiency of Substrate Activation in the Active Sites of Bi-Zinc Metallo- β -Lactamases // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – № 20. – P. 7031-7043 (JIF 4.6, 1.34/0.90 п. л.).
6. **Krivitskaya A.V.**, Khrenova M.G. Evolution of Ceftriaxone Resistance of Penicillin-Binding

На диссертацию и автореферат поступило 3 дополнительных отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высоким уровнем компетентности в области диссертационного исследования и наличием публикаций в ведущих российских и международных журналах.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований:

1. Установлено, что в реакции гидролиза имипенема металло- β -лактамазами L1 и NDM-1 образуется енамин, который после выхода в раствор таутомеризуется в (R)-имин. В активном центре NDM-1 в качестве побочного продукта образуется (S)-имин, что обуславливается разным аминокислотным составом петли L10 металло- β -лактамаз L1 и NDM-1. Расчетные данные согласуются с известными экспериментальными данными.

2. Показано, что аминокислотная замена Gly545Ser в PBP2 мутантных штаммов влияет не только на снижение сродства, но и ослабляет активацию субстрата, понижая константу скорости ацилирования k_2 .

3. С помощью анализа электронной плотности установлены взаимосвязи между микро- и макропараметрами системы, для прогнозирования новых соединений: не гидролизующихся β -лактамных антибиотиков металло- β -лактамазы L1 и более эффективных ингибиторов металло- β -лактамазы NDM-1.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Петля L10 в металло- β -лактамазах NDM-1 и L1 определяет жесткость активного центра, как следствие, эффективность нуклеофильной атаки и состав продуктов ферментативной реакции: в L1 единственный продукт реакции енамин, в NDM 1 основной продукт реакции енамин, но ввиду более гибкого активного центра возможно образование (S)-имины. Для обеих систем (R)-имин образуется после выхода продуктов в раствор в результате таутомеризации.

2. Аминокислотная замена Gly545Ser в PBP2 мутантных штаммов изменяет положение цефтриаксона в активном центре, в связи с чем наблюдаемое уменьшение

эффективного каталитического параметра k_2/K_S определяется не только увеличением константы диссоциации K_S , но и уменьшением константы скорости ацилирования k_2 .

3. Взаимосвязь между параметрами электронной плотности водородной связи $N_S \dots H$ в структуре переходного состояния лимитирующей стадии реакции гидролиза субстрата нитроцефина металло- β -лактамазой L1 и наблюдаемым макроскопическим параметром k_{cat} можно использовать для прогнозирования скорости реакции гидролиза новых соединений цефалоспоринового ряда.

4. Реакция нуклеофильной атаки ингибиторов на основе бензо[b]тиофен-2-бороновых кислот каталитическим гидроксид анионом происходит безбарьерно в результате связывания в активном центре фермента, однако IC_{50} , согласно установленной взаимосвязи, обладают величинами не ниже 30 мкМ.

На заседании 20 июня 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Кривицкой А. В. ученую степень кандидата физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 10 докторов наук, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 19, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного совета

д.б.н., проф., академик РАН

Рубин Андрей Борисович

Ученый секретарь

диссертационного совета

к.ф.-м.н.

Фурсова Полина Викторовна

20.06.2024