

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Мулашкиной Татьяны Игоревны «**Определение механизмов разрыва Р-О связи в активных центрах ферментов методами молекулярного моделирования**», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия (физико-математические науки)

Работа Мулашкиной Т.И. посвящена комплексному анализу механизмов разрыва связи Р-О в фосфорорганических соединениях в активном центре ферментов. В рамках исследования автором разработаны критерии для идентификации типов механизмов ферментативных реакций, сопровождающихся разрывом Р-О связи, а также были детально изучены механизмы следующих реакций: гидролиз органофосфатов в активном центре фосфотриэстеразы Pd-PTE, фосфорилирование субстрата в активном центре протеинкиназы А, а также процесс удлинения цепи ДНК в активном центре обратной транскриптазы ORF2p.

Актуальность данной работы обусловлена фундаментальной значимостью ферментативных реакций с участием фосфорорганических соединений для нормального функционирования живых организмов, а также их потенциалом для применения в области биоинженерии.

В рамках данного исследования применялись современные методы молекулярного моделирования, включая комбинированный подход квантовой механики и молекулярной механики (КМ/ММ), а также метод молекулярной динамики (МД). Для преодоления проблемы исследования конформационного пространства был использован метод зонтичной выборки. Комбинация этих методов позволила провести детальный анализ механизмов ферментативных реакций и осуществить переход от микроскопических параметров, полученных в ходе расчетов, к макроскопическим характеристикам, наблюдаемым в экспериментальных условиях.

Достоверность полученных результатов обеспечивается высоким уровнем используемых методом и путём сравнения их с уже известными экспериментальными данными о скорости химических реакций и сопоставления с результатами других компьютерных исследований.

Автореферат написан последовательно и достаточно подробно, освещая ключевые результаты исследования. При прочтении автореферата возник ряд уточняющих вопросов:

1. Из текста автореферата неясно использовалась модифицированная версия параметров TIP3P (mTIP3P), включающая потенциалы Леннарда-Джонса на атомах водорода молекул воды или немодифицированная версия?
2. Не хватает обоснования выбора функционала метода DFT и базисного набора, используемых для описания квантовых подсистем, что особенно необходимо при исследовании активных центров ферментов, содержащих катионы металлов, являющихся сильнокоррелированными системами. Кроме того, Co^{2+} является катионом *d*-металла с незаполненной *d*-оболочкой. Насколько обосновано использование по своей сути однопредельного метода DFT к такой системе? Проводились ли расчеты в рамках многоконфигурационных методов (например, в CASSCF)?
3. При обсуждении каталитической активности фосфотриэстеразы Pd-PTE с катионами цинка и кобальта высказано логичное предположение, что разная активность фермента с разными катионами металлов связана с различной прочностью их координационной связи с продуктом реакции. Данное предположение базируется на расчете констант диссоциации комплексов катион металла-продукт, или только на экспериментальных данных комплексообразования белков с Co^{2+} и Zn^{2+} ?

Отмечу, что указанные замечания носят уточняющий характер и не снижают общей высокой оценки выполненного исследования.

Диссертационная работа Мулашкиной Т.И. соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», а ее автор достойна присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия (физико-математические науки).

кандидат физико-математических наук, доцент кафедры физической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, Ленинские горы 1, стр.3

Тел: E-mail: boichenkoan@my.msu.ru

Бойченко Антон Николаевич

16.12.2025