

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)

Диссертационная работа Мулашкиной Т. И. представляет систематическое исследование реакций переноса фосфатной группы и гидролиза полифосфатов и органофосфатов, имеющих ключевое значение в биохимии, методами компьютерного моделирования. Актуальность работы обусловлена как центральной ролью изучаемой реакции разрыва и образование Р-О связи в биологии, так и выбором конкретных биологических систем, для которых моделирование реакций переноса фосфата было проведено в рамках диссертационной работы. Достоверность результатов подтверждается сравнением результатов моделирования с имеющимися экспериментальными данными, характеризующими либо сами объекты исследования, либо сходные системы. Результаты работы получены в рамках современных подходов компьютерного моделирования ферментативных реакций, основой которых являются расчеты энергии и электронной плотности с использованием гибридного квантово-механического/ молекулярно-механического (КМ/ММ) подхода. В рамках исследования получено и проанализировано большое количество результатов. В целом работа состоит из двух больших частей – определения критерия, позволяющего классифицировать механизм реакции как диссоциативный или ассоциативный, и детального изучения механизма реакции переноса фосфата для трех систем большой практической важности, катализирующих различные по химической природе реагентов реакции переноса фосфата. Классификация реакций переноса фосфата на ассоциативный и диссоциативный типы широко используется в литературе и сводится к установлению строения переходного состояния или интермедиата реакции, что затруднено экспериментально, и очень трудоемко в рамках моделирования. В работе был получен критерий, основанный на анализе фермент-субстратного комплекса. Анализ структурно-динамического поведения и распределения электронной плотности в областях разрываемой и образующейся Р-О связей выявил характерные особенности распределения электронной плотности в области разрываемой Р-О связи. Наблюдается характерная деконцентрация электронной плотности для диссоциативного механизма и концентрация электронной плотности для ассоциативного. Данный критерий позволил однозначно определить тип

