

Заключение диссертационного совета МГУ.014.3

по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «19» декабря 2025 г. №193

о присуждении Мулашкиной Татьяне Игоревне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Определение механизмов разрыва Р-О связи в активных центрах ферментов методами молекулярного моделирования» по специальности 1.4.4 Физическая химия (физико-математические науки) принята к защите диссертационным советом 07.11.2025, протокол № 189.

Соискатель Мулашкина Татьяна Игоревна 1997 года рождения, соискатель с 01.10.2021 по 30.09.2025 г. обучалась в очной аспирантуре химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова и в 2025 году ее окончила.

Соискатель работает в должности младшего научного сотрудника в НИЛ квантовой химии и молекулярного моделирования кафедры физической химии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Диссертация выполнена в лаборатории квантовой химии и молекулярного моделирования кафедры физической химии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель – доктор физико-математических наук, профессор РАН Хренова Мария Григорьевна, профессор кафедры физической химии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Официальные оппоненты:

Шайтан Алексей Константинович - доктор физико-математических наук, член-корреспондент РАН, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра биоинженерии, профессор;

Палюлин Владимир Александрович - кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, ведущий научный сотрудник;

Крупянский Юрий Фёдорович - доктор физико-математических наук, Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н.Семенова Российской академии наук, отдел строения вещества, главный научный сотрудник
дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их компетентностью в области физической химии и молекулярного моделирования, а также наличием большого числа публикаций в соответствующих сферах исследования.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 7 работ, из них 7 статей, опубликованных, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.4 Физическая химия (физико-математические науки):

1. Khrenova M. G., **Mulashkina T. I.**, Stepanyuk R. A., Nemukhin A. V. Modeling of enzyme-catalyzed P–O bond cleavage in the adenosine triphosphate molecule // *Mendelev Communications*. – 2024. – Vol. 34, № 1. – P. 1–7. EDN: DGBHXX. 0,4375 п.л. Вклад автора 65% (Импакт-фактор 1,7 (JIF))

2. **Mulashkina T. I.**, Kulakova A. M., Khrenova M. G. Enzymatic P–O Bond Cleavage: Criteria of Dissociative and Associative Mechanisms // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2025. – Vol. 65, № 15 – P. 8181-8193. EDN: ZSOPPG 0,8125 п.л. Вклад автора 85% (Импакт-фактор 5,3 (JIF))

3. Кулакова А. М., **Мулашкина Т. И.**, Немухин А. В., Хренова М. Г. Влияние уходящей группы на механизм гидролиза фосфорорганических соединений фосфотриэстеразой из бактерии *Pseudomonas diminuta* // *Известия Академии наук. Серия химическая*. — 2022. — Т. 71, № 5. — С. 921–926. EDN: QQSHXU. 0,375 п.л. Вклад автора 65% (Импакт-фактор 1,035 (РИНЦ))

Kulakova A.M., **Mulashkina T.I.**, Nemukhin A.V., Khrenova M.G. Influence of the leaving group on the mechanism of hydrolysis of organophosphorus compounds by phosphotriesterase from bacterium *Pseudomonas diminuta* // *Russian Chemical Bulletin* — 2022. — Vol. 71, №. 5. — P. 921–926. EDN: PLOUEE.0,375 п.л. Вклад автора 65% (Импакт-фактор 1,7 (JIF))

4. **Мулашкина Т. И.**, Кулакова А. М., Немухин А. В., Хренова М. Г. Сравнение механизмов гидролиза органофосфатов с хорошей и плохой уходящей группой фосфотриэстеразой из *Pseudomonas diminuta* // *Журнал физической химии*. — 2024. — Т. 98, № 2. — С. 128–135. EDN: RCUVJH. 0,5 п.л. Вклад автора 85% (Импакт-фактор 0,704 (РИНЦ))

Mulashkina T.I., Kulakova A.M., Nemukhin A.V., Khrenova M. G. Comparison of the mechanisms of hydrolysis of organophosphates with good and poor leaving group by phosphotriesterase from *pseudomonas diminuta* // *Russian Journal of Physical Chemistry A*. —

2024. — Vol. 98, №. 2. — P. 283–289. EDN: NZEYRJ. 0,4375 п.л. Вклад автора 85% (Импакт-фактор 0,8 (JIF))

5. **Mulashkina T. I.**, Kulakova A. M., Khrenova M. G. Molecular basis of the substrate specificity of phosphotriesterase from pseudomonas diminuta: A combined QM/MM MD and electron density study // Journal of Chemical Information and Modeling. — 2024. — Vol. 64, № 18. — P. 7035–7045. EDN: YFOHVV. 0,6875 п.л. Вклад автора 85% (Импакт-фактор 5,3 (JIF))

6. **Мулашкина Т. И.**, Леонова М. С., Хренова М. Г. Конформационная динамика фермент-субстратного комплекса протеинкиназы А с псевдосубстратом SP20 и аденозинтрифосфатом // Биомедицинская химия. — 2024. — Т. 70, № 6. — С. 421–427. EDN: WHKFGS. 0,4375 п.л. Вклад автора 85% (Импакт-фактор 0,941 (РИНЦ))

Mulashkina T. I., Leonova M. S., Khrenova M. G. Conformational dynamics of the enzyme-substrate complex of protein kinase A with pseudosubstrate SP20 and adenosine triphosphate // Biomeditsinskaya khimiia. — 2024. — Vol. 70. №. 6. — P. 421-427. DOI: 10.18097/PBMC20247006421. 0,4375 п.л. Вклад автора 85% (Импакт-фактор 0,22 (SJR))

7. Polyakov I.V., Miroshnichenko K.D., **Mulashkina T.I.**, Kulakova A.M., Khrenova M.G. Mechanism for Nucleotidyl Transfer in LINE-1 ORF2p Revealed by QM/MM Simulations // International Journal of Molecular Sciences. — 2025. — Vol. 26, № 17. — P. 8661. EDN: UFZKUY. 0,8125 п.л. Вклад автора 65% (Импакт-фактор 4,9 (JIF))

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

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 предложен критерий, определяющий тип механизма разрыва Р-О связи в ферментативных реакциях, а также установлен механизм реакций гидролиза органофосфатов в активном центре Рd-РТЕ, фосфорилирования серина субстрата молекулой АТФ в активном центре протеинкиназы А и удлинения цепи ДНК обратным транскриптазным доменом белка ORF2p.

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. В качестве критериев определения типа механизма реакций разрыва Р-О связи в активных центрах ферментов можно использовать распределение длины разрываемой связи и профиль лапласиана электронной плотности вдоль разрываемой Р-О связи.
2. Реакция гидролиза органофосфатов в активном центре фосфотриэстеразы Pd-PTE протекает по ассоциативному двухстадийному механизму с образованием пентакоординированного интермедиата и сопровождается переносом протона с нуклеофильного гидроксид-аниона на аминокислотный остаток Asp301.
3. Реакция фосфорилирования субстрата SP20 в активном центре протеинкиназы А протекает по диссоциативному согласованному механизму с образованием метафосфата в переходном состоянии, в качестве акцептора протона выступает остаток аспарагиновой кислоты Asp166.
4. Процесс удлинения цепи ДНК в активном центре белка ORF2p протекает по согласованному диссоциативному механизму с константой скорости 60 с^{-1} .

На заседании 19 декабря 2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Мулашкиной Татьяне Игоревне ученую степень кандидата физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.4.4 Физическая химия (физико-математические науки), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за 18, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета

Горюнков А.А.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Шилина М.И.

19.12.2025