

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу **Изотовой Екатерины Дмитриевны** на тему **«Роль структурных особенностей каталитического действия силикатеина- α в процессе биосилификации по данным компьютерного моделирования»**, представляемую на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2 — Биофизика

Кремнийорганические соединения и их производные являются важными материалами, используемыми во многих высокотехнологичных продуктах в области биомедицины и биотехнологии. Синтез таких соединений сложен, требует высоких температур и давления, а также небезопасен с экологической точки зрения. В то же время некоторые многоклеточные организмы способны образовывать скелетные кварцевоподобные элементы из растворенных кремниевых кислот в процессе жизнедеятельности. Основную роль в этом процессе отводят изоферменту силикатеину- α , механизм ферментативного катализа которого до сих пор остается дискуссионным.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена тем, что она направлена на изучение механизма ферментативного катализа силикатеина- α , что приблизит разработку технологически направленного биотехнологического процесса получения кремниевых структур.

Структура, содержание и ее завершенность

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, изложения и обсуждения результатов, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложения. Диссертация представляет собой законченное научное исследование с обоснованной актуальностью, сформулированными задачами, положениями, выносимыми на защиту, описанными методами и новыми научными результатами.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатами проведенного исследования, выполненного с использованием известных методов атомистического моделирования как классического, так и квантового уровня. Представленные в диссертации результаты находятся в качественном согласии с доступными экспериментальными данными, а также согласуются с известными из литературы результатами моделирования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и практических рекомендаций

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций обусловлена использованием хорошо известных и методически обоснованных методов моделирования, включая квантово-химическое моделирование с использованием приближения функционала плотности (DFT) с расширенным обменным функционалом X3LYP и B3LYP в базисных наборах с добавлением диффузных s- и p-функций на тяжёлые атомы и 2p и 1d – на атомы водорода. Полученный характер олигомерного разнообразия качественно согласуется как с

данными спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР ^{29}Si), так и с известными из литературы результатами моделирования методами квантовой химии.

Впервые методами квантовой химии показано, что степень протонирования атомов азота и поворот имидазольного кольца гистидина влияет на характер связывания каталитической триады силикатеина- α и $\text{Si}(\text{OH})_4$. Определены конфигурации каталитической триады силикатеина- α с минимальной энергией связывания с субстратом. Среди частично депротонированных конфигураций каталитической триады силикатеина- α определены состояния, характеризующиеся наличием двух минимумов энергии связывания с субстратом. Методом молекулярного докинга впервые продемонстрировано, что кремниевые кислоты с длиной цепочки $\text{Si}_n = 1-6$, связываются со структурой силикатеина- α и пресиликатеина- α в трех областях: Ser25, Thr94, Asp6 и Thr329, Ser131, Asp68, соответственно.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы

Изложенные в представленной работе результаты получены при личном участии соискателя на всех этапах работы, включая составление плана исследования, проведение экспериментов, обработку полученных данных и подготовку публикаций. Научные положения диссертации и выводы базируются на результатах собственных исследований автора или проведенных в соавторстве.

Критические замечания по диссертационной работе

1. Выбор силового поля – один из ключевых элементов классического атомистического моделирования. В настоящей работе авторы использовали поле Feuston and Garofalini (FG). На наш взгляд, указание на адекватность воспроизведение ключевых геометрических параметров исследуемых структур с помощью этого поля следовало дать более подробно.

2. В диссертации используются методы различного уровня для расчета энергии связывания лигандов с активным центром белка, однако методы расчета свободной энергии описаны недостаточно полно, что затрудняет оценку достоверности результатов на основе представленных в автореферате и тексте диссертации сведений.

3. Место представленной работы в общей проблеме исследования механизма ферментативного катализа силикатеина- α изложено недостаточно ясно, что несколько затрудняет общую оценку значимости исследования.

Высказанные критические замечания, терминологические неточности и опечатки не умаляют значимости работы и достоверности полученных результатов.

Заключение о соответствии диссертации требованиям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Вышесказанные замечания не снижают научной значимости и достоверности полученных автором результатов. Диссертационная работа Изотовой Е.Д. является актуальной, имеет внутреннее единство, а также научную и практическую значимость. Автором применены несколько взаимодополняющих методологических подходов: молекулярная динамика, квантово-химические расчеты и метод молекулярного докинга. Требуемый для присвоения ученой степени кандидата биологических наук уровень исследования подтверждается публикацией его результатов в рецензируемых изданиях, в том числе индексируемых в базах данных Scopus и WoS. Достоверность и обоснованность полученных результатов основана

на использовании в работе известных методов моделирования, широко применяемых для решения различных биофизических задач.

Результаты диссертационной работы представлены в 5 журналах из списка ВАК, 9 тезисах конференций Всероссийского и Международного уровня, также автором получено 1 свидетельство о Государственной регистрации программы для ЭВМ.

Диссертационная работа «Роль структурных особенностей каталитического действия силикатеина- α в процессе биосилификации по данным компьютерного моделирования» по актуальности, новизне, научной и практической значимости представленных результатов, соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), является законченной научно-квалификационной работой. Автор работы, Изотова Екатерина Дмитриевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2 — Биофизика.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник НИВЦ МГУ имени М.В.Ломоносова, д.ф. - м.н.
(05.13.18 Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ)

Григорьев Федор Васильевич

«25» ноября 2021 года

e-mail: fedor.grigoriev@gmail.com

тел.: +7 (495) 939-3253

адрес организации: 119991, Российская Федерация, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, дом 1, стр. 4, НИВЦ МГУ

тел: +7 495 939-5424

E-mail: info@rector.msu.ru

Подпись сотрудника НИВЦ МГУ имени М.В. Ломоносова Григорьева Ф.В.

удостоверяю:

Ученый секретарь НИВЦ МГУ имени М.В. Ломоносова,

к. ф.-м.н., Суворов В. В.

