

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Прокофьева И.И. "Селективность пиrimидинфосфорилазы холерного вибриона к природным нуклеозидам и ксенобиотикам по результатам рентгеноструктурного анализа и молекулярного моделирования биомакромолекулярных комплексов", представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.18 – Кристаллография, физика кристаллов

Актуальность диссертационной работы Прокофьева И.И. не вызывает сомнений, так как дизайн любых современных лекарственных препаратов основывается на результатах рентгеноструктурного анализа кристаллов биомолекул. Удачно выбранный объект диссертационного исследования, пиrimидинфосфорилаза *Vibrio Cholerae* (*VchUPh*) участвует в метаболизме нуклеозидов и является привлекательной мишенью для разработки антибактериальных препаратов. Научная новизна работы не вызывает сомнений: автором решены структуры комплексов уридинфосфорилазы из патогенной бактерии *Vibrio cholerae* с фосфат-анионом, уридином, урацилом, тимидином, тимином, цитозином и 6-метилюрацилом с очень высоким разрешением. Тем не менее, по диссертационной работе имеется ряд замечаний.

1. На странице 7 автореферата указано, что расчет электронной волновой функции для лигандов выполнен методом Хартри-Фока в базисе 3-21G. Следует отметить, что для многих приложений может быть недостаточно данного базиса, при этом лиганда не настолько велики, чтобы экономить на размере базиса. Также не добавленные автором поляризационные функции в базис очень важны для расчета сопряженных систем, каковым является ароматический фрагмент нуклеозида. В то же время выбранный автором метод расчета зарядов, аппроксимирующий значения рассчитанного на решетке потенциала с использованием модели точечных зарядов, в данном случае является наилучшим решением. При этом автор не упоминает в тексте диссертации была ли выполнена минимизация энергии для структуры лиганда: даже для слабо отклоняющихся от минимума энергии структур качество рассчитанных таким методом зарядов резко падает.

2. На странице 14 автореферата автор объясняет меньшую скорость расщепления 5-метилюридина большей поляризацией связи N1-C1' по сравнению с уридином. Желательно также при объяснении различий в скоростях реакции учитывать структуру и энергию переходного состояния. В случае переходного состояния, например, может сыграть роль стерический эффект метильной группы в 5-м положении гетероцикла или другие факторы.

3. На странице 19 автореферата автор приводит рассчитанные значения pK_a для двух таутомеров цитозина. При этом не ясно какой метод расчета использовался. Если использовались модели, основанные на применении методов машинного обучения, то точность в 0.01 является излишней.

Несмотря на изложенные выше замечания автор проделал огромную работу и диссертационное исследование полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 "Положения о присуждении

ученых степеней”, утвержденным Постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в редакции от 21.04.2016 года), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.18 – Кристаллография, физика кристаллов.

Карлов Дмитрий Сергеевич,
кандидат химических наук,
младший научный сотрудник
кафедры МХиТОС

Химического факультета ФГБУ ВО

“Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”

14.06.2017

119991, Москва, Ленинские горы,
дом 1, строение 3, ГСП-1,
МГУ, Химический факультет.
8(495)939-41-73
karlov@qsar.chem.msu.ru

