

ОТЗЫВ НАУЧНЫХ РУКОВОДИТЕЛЕЙ

о Яковлеве Даниле Алексеевиче, представившем диссертацию «Конформационная динамика урацил-ДНК-гликозилаз человека SMUG1 и MBD4 в процессе взаимодействия с ДНК» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Яковлев Данила Алексеевич работает в Лаборатории исследования модификации биополимеров Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН в течение семи лет: с 2013 г. по 2015 г. при прохождении дипломной практики на кафедре молекулярной биологии и биотехнологии Факультета естественных наук НГУ, с 2015 г. по 2019 г. в качестве аспиранта ИХБФМ СО РАН.

Его диссертационная работа посвящена изучению динамики конформационных превращений урацил-ДНК-гликозилаз человека SMUG1 и MBD4 и их роли в механизмах удаления повреждений из ДНК. Несмотря на большой интерес к исследованию механизмов и выяснению природы высокой специфичности ДНК-гликозилаз, до сих пор остается непонятным вопрос, каким образом ферменты данного семейства осуществляют поиск и узнавание поврежденных оснований в ДНК. Понимание молекулярно-кинетических механизмов, обеспечивающих высокую специфичность ферментов, представляют собой сложную и экспериментально трудоемкую задачу.

Для достижения поставленных задач Яковлевым Д. А. был освоен широкий набор современных методов исследования белков и нуклеиновых кислот, включая как традиционные экспериментальные методы молекулярной биологии и ферментативной кинетики, так моделирование структуры биополимеров методом молекулярной динамики. Результаты, полученные Яковлевым Д. А., свидетельствуют о том, что субстратная специфичность ДНК-гликозилаз SMUG1 и MBD4, относящихся к разным структурным семействам, и дискриминация поврежденных и неповрежденных нуклеотидов обеспечивается в результате последовательной взаимосогласованной подстройки конформаций ферментов и ДНК в составе фермент-субстратных комплексов. В работе впервые для фермента SMUG1 человека методами гомологичного моделирования и молекулярной динамики получены структурные модели фермент-субстратных комплексов. Структурные модели SMUG1 дикого типа и мутантных форм позволили определить ряд потенциально важных аминокислотных остатков активного центра и затем экспериментально подтвердить роль аминокислотных остатков Phe98, His239 и Arg243. Показано, что механизмы конформационных перестроек данных ферментов состоят из принципиально одинаковых стадий поиска повреждения и катализа, несмотря на

принадлежность ферментов к разным структурным семействам и разной организации активных центров.

Яковлевым Д. А. проведен большой объем экспериментальной работы, который лег в основу четырех публикаций по теме диссертации в журналах, индексируемых WOS. Результаты его работы представлялись на международных российских и зарубежных конференциях. К настоящему времени Яковлевым Д. А. вырос в высококвалифицированного сотрудника, способного самостоятельно решать научные задачи. Его отличает настойчивость при выполнении эксперимента, критичное отношение к своим результатам, увлеченность делом, которым он занимается, способность к оригинальному мышлению, отзывчивость и доброжелательность.

Учитывая объем и важность выполненной работы, научную активность Яковлева Д. А., его высокий творческий потенциал, теоретический и экспериментальный уровень, считаю, что Яковлев Данила Алексеевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Научные руководители:

Зав. лабораторией исследования
модификации биополимеров, д.х.н.

Федорова О. С.

В.н.с., д.х.н.

Кузнецов Н.А.

11.05.2021 г.



Федорова О.С. Кузнецов Н.А.
Секретарь П.Е.