

ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

на диссертационную работу Булгакова Никиты Алексеевича

**«Физико-химические основы субстратной специфичности ДНК-гликозилаз
суперсемейства «спираль–2 поворота–спираль»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.5.4 – биохимия

Булгаков Никита Алексеевич пришел в лабораторию геномной и белковой инженерии ИХБФМ СО РАН в 2018 г., будучи студентом 3-го курса химического отделения факультета естественных наук Новосибирского государственного университета. Сначала он выполнял в лаборатории дипломную работу, по результатам которой была успешно защищена выпускная квалификационная работа, отмеченная комиссией как «лучшая защита». Далее Булгаков Н. А. обучался в аспирантуре ИХБФМ СО РАН по специальности 1.5.4 «Биохимия» с 2021 по 2025 гг., а в настоящее время продолжает работу в ИХБФМ СО РАН в должности младшего научного сотрудника.

Диссертационная работа Булгакова Н. А. посвящена исследованию механизмов работы ДНК-гликозилаз суперсемейства «спираль–2 поворота–спираль» (H2tH) современными физико-химическими методами. Несмотря на то, что белки суперсемейства H2tH исследованы довольно подробно, остаются неясными или гипотетическими многие аспекты их катализа. Работа Булгакова Н. А. во многом заполняет эти пробелы. Для выполнения поставленной задачи помимо современных биохимических методов требовалось освоение трудоемких физико-химических методов, таких как ЭПР-спектроскопия и рентгеновская кристаллография. Успешное освоение этих методов сделало Булгакова Н. А. уникальным специалистом в своей области. В рамках реализации работы он напрямую смог измерить ионизацию каталитической диады Pro1–Glu2 ферментов суперсемейства H2tH, а разработанный для этого подход использования рН-чувствительной спин-метки с ЭПР-спектроскопией может быть применим для изучения других ДНК-связывающих белков. Была определена роль тетрапептидной петли в структуре формамидопиримидин-ДНК-гликозилазы (Fpg) в узнавании окисленных повреждений: мутации в петле не нарушают общий механизм удаления повреждения, слабо влияют на эффективность удаления неканонических для этого фермента повреждений (апурин-апиримидиновый сайт и 5-гидроксиурацил вне зависимости от основания напротив), но на несколько порядков снижают эффективность удаления целевого окисленного основания — 8-оксогуанина (8-oxoG), что можно интерпретировать как эволюционно более позднюю приобретенную способность удалять именно 8-oxoG для белка Fpg. Кроме того, были получены и депонированы в международную базу данных Protein Data

Bank три новые структуры эндонуклеазы VIII (Nei) *E. coli* в комплексе с субстратом с разными основаниями напротив повреждения. Благодаря новым структурам впервые было показано, что А и Г напротив повреждения остаются в *анти*-конформации и удерживаются водородными связями в структуре белка, в то время как С и Т поворачиваются в *син*-конформацию и не контактируют с белком, что представляет собой уникальный механизм узнавания основания напротив среди ДНК-гликозилаз.

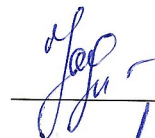
Общий список научных трудов Булгакова Н. А. включает 5 статей в высокорейтинговых международных рецензируемых журналах (все входят в первый квартиль), 3 из которых по теме диссертации, а также 1 патент. Помимо этого, результаты работ были представлены на международных и российских конференциях, за что Булгаков Н. А. неоднократно был отмечен наградами (диплом 3 степени МНСК, лучший доклад на Всероссийской конференции «Инженерная биология и биофармацевтика», приуроченной к 100-летию со дня рождения академика Д. Г. Кнорре). За время работы Булгаков Н. А. прошел несколько стажировок в Московском физико-техническом институте, а также лично принимал участие в кристаллографических экспериментах на Шанхайском источнике синхротронного излучения (SSRF, КНР). Он становился лауреатом конкурса «Рентгеновские, синхротронные, нейтронные методы междисциплинарных исследований» НГУ. Булгаков Н. А. ведет активную научную деятельность, отвечает за проекты по кристаллографии белков, самостоятельно руководит студентами. Кроме того, он ведет активную преподавательскую деятельность как ассистент кафедры молекулярной биологии и биотехнологии ФЕН НГУ. С 2021 по 2024 гг. он преподавал химию в СУНЦ НГУ; с 2023 г. он преподает дисциплины «биохимия» и «молекулярная биология» в НГУ для студентов химиков; кроме того, с 2025 г. он читает лекции по курсу «Белковая инженерия» в НГУ.

Высокие научные достижения Булгакова Н. А. обуславливаются такими его непревзойденными личностными качествами, как трудолюбие, целеустремленность, способность самостоятельно осваивать новые методы, основываясь на критическом анализе литературных данных, умении взаимодействовать с коллегами. Умение налаживать контакт и взаимодействовать с коллегами из разных точек мира не только помогают Булгакову Н. А. с текущей работой, но и устанавливают связи для дальнейшего сотрудничества лаборатории и института в целом. Высокая теоретическая подготовленность, умение погружаться в суть, разбираться с каждым аспектом эксперимента, критически анализировать как полученные результаты, так и планирование дальнейших опытов, нежелание останавливаться на достигнутом, при этом полная готовность помочь другим притягивает к нему коллег.

Булгаков Никита Алексеевич за время работы в ИХБФМ СО РАН сформировался как высококвалифицированный самостоятельный ученый с прекрасным теоретическим и

экспериментальным уровнем. Он отличается исключительными организационными и педагогическими способностями. Диссертационная работа Н. А. Булгакова является законченным научным исследованием и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

С. н. с. лаборатории геномной и белковой инженерии
ИХБФМ СО РАН, к. б. н.

 Юдкина А. В.

Зав. лабораторией белковой инженерии НГУ, зав.
лабораторией геномной и белковой инженерии ИХБФМ
СО РАН, д. б. н., академик РАН

 Жарков Д. О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической биологии и фундаментальной медицины
им. Д.Г. Кнорре Сибирского отделения Российской академии наук
Подпись Юдкиной А. В.
Заверяю.
Уч. секретарь Лоашенко Э. Б.



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической биологии и фундаментальной медицины
им. Д.Г. Кнорре Сибирского отделения Российской академии наук
Подпись Жаркова Д. О.
Заверяю.
Уч. секретарь Лоашенко Э. Б.

