

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Гилепа Андрея Александровича
«Молекулярная организация и новые биохимические функции
стероид-гидроксилаз», представленной на соискание ученой степени
доктора химических наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия»

1. Соответствие диссертации отрасли науки и паспорту заявленной специальности

Диссертационная работа кандидата химических наук Гилепа Андрея Александровича «Молекулярная организация и новые биохимические функции стероид-гидроксилаз млекопитающих и патогенных микроорганизмов», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук, представляет собой завершённое научное исследование и соответствует отрасли наук – химия и специальности 03.01.04 «Биохимия» (химические науки) (Приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116). Экспериментальные и теоретические материалы диссертации соответствуют разделам I, II и III Паспорта специальности, в частности, пунктам из раздела III: 3. Функционирование надмолекулярных комплексов и ферментных систем, структура и функции мембран, перенос вещества через мембраны. Закономерности биохимических процессов, включая термодинамику, кинетику и механизм действия ферментов как биокатализаторов, механохимических явлений и биоэнергетики, акцептирования и использования энергии света и фотосинтеза, фиксации азота; выделения и реконструирование молекулярных ансамблей. Моделирование биохимических процессов *in vitro* и *in silico*; 4. Термодинамические, квантово-механические и кинетические расчеты на уровне функционирования отдельных молекул, компьютерное моделирование пространственной структуры биополимеров и надмолекулярных комплексов. Молекулярная динамика и докинг. 7. Особенности строения и свойств различных биорегуляторов и структурных биополимеров, специфика биоэнергетических процессов, сигнальных и метаболических путей у организмов различных систематических групп. Проблемы сравнительной и эволюционной биохимии. 10. Метаболизм ксенобиотиков в организме. Наркотические вещества. Прокарциногены. Влияние чужеродных веществ, в том числе этилового спирта и продуктов их распада на состояние обменных процессов. Ферментные системы, участвующие в превращениях ксенобиотиков, и их регуляция; 11. Разработка биохимических методов исследования живых систем и способов получения веществ, корригирующих нарушение обменных процессов в организме; 12. Химические основы функционирования важнейших систем живой клетки с использованием химических методов, включая структурный и стереохимический анализ, частичный и полный синтез природных соединений и их аналогов, разработку препаративных методов получения природных веществ и их химических модификаций в непосредственной связи с биологической функцией этих соединений; 13. Химические аспекты иммунологического и молекулярно-биологического анализа низкомолекулярных биорегуляторов, белков, генетических маркеров,

фармацевтических субстанций, токсичных веществ и других биологически активных соединений. Создание средств иммунохимической, молекулярно-биологической и биохимической диагностики; 15. Анализ, выделение и синтез биологически активных веществ, включая создание ферментов и белков с заданной специфичностью, выяснение их физиологического действия, установление взаимосвязи «структура-функция» и возможностей применения полученных веществ; 16. Методы выделения веществ из биологического материала, очистка, установление строения, получение препаратов для биомедицинского использования.

Диссертационная работа Гилепа А.А. соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий от 17.11.2004 г.

Таким образом, диссертация Гилепа А.А. по предмету и объектам исследования, методам, полученным результатам, выводам и основным положениям, выносимым на защиту, полностью соответствует отрасли «химические науки» и паспорту специальности 03.01.04 – «биохимия».

2. Актуальность темы диссертации

Когда я начал знакомиться с такой фундаментальной и интересной работой в области биохимии стероидов появилось желание посмотреть с ситуацией создания лекарственных стероидных препаратов. С этой целью я обратился в Администрацию продуктов питания и лекарств США (FDA) с просьбой представить структуры стероидных препаратов, разрешенных к применению в период 2000-2024 гг. и получил ответ – 51 препарат был разрешен в указанный период [Chemical structures of steroidal drugs approved by the FDA (2000-2024) RSC Med Chem. 2025 May 8. doi: 10.1039/d5md00027k]. Известно, что стероидные препараты представляют большую семью лекарственных препаратов для лечения широкого спектра заболеваний. Однако, 51 препарат разрешен к применению за такой скромный период времени! Более того, 18 стероидных препаратов находятся на стадии клинического изучения и 4 препарата были разрешены в последнее время [Chemical structures of steroidal drugs undergoing clinical trials for various diseases. RSC Med Chem. 2025 May 8. doi: 10.1039/d5md00027k].

Несколько одобренных FDA препаратов используют в качестве мишеней стероид-гидроксилазы или рецепторы, на которые оказывают действие продукты стероид-гидроксилаз. К ним относится ганаксолон (Ztalmy), нейроактивный стероид, используемый для лечения приступов при дефиците циклин-зависимой киназы 5. Кроме того, топические кортикостероиды, которые используются при воспалительных и зудящих дерматологических состояниях, основаны на действии стероид-гидроксилаз. Так, Зуранолон (ZurzuvaеTM) и Агамри (VamoroloneTM) относятся к семейству стероидов и одобрены для лечения послеродовой депрессии и мышечной дистрофии Дюшенна соответственно.

При этом следует отметить, что каждый из представленных стероидов может являться субстратом для одной из изученных в диссертационном исследовании стероид-гидроксилаз и образующиеся продукты могут обладать отличными от исходных молекул фармакологическими свойствами. Таким

образом, диссертационная работа является чрезвычайно актуальным для медицинской химии и дизайна лекарственных средств.

Среди других приоритетных и актуальных задач, которые решаются в рамках диссертационной работы, являются исследования фермента 17,20-лиазы, также известного как цитохром P450 17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза (CYP17A1 или CYP17). Данный фермент имеет решающее значение для синтеза половых стероидов и глюкокортикоидов. Он специфически катализирует превращение 17 α -гидрокси-прегненолона в дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и 17 α -гидрокси-прогестерона в андростендион. Эта активность необходима для производства андрогенов, таких как тестостерон и эстрогены. CYP17 является приоритетной мишенью для терапевтических средств, используемых для лечения гормон-зависимых злокачественных новообразований. При этом до сегодняшнего дня отсутствует эффективный и безопасный лекарственный препарат, обладающий высокой селективностью в отношении избирательного ингибирования исключительной 17,20-лиазной активности CYP17. Полученные в диссертационном исследовании экспериментальные данные обеспечивают данное направление дизайна лекарственных средств для лечения ряда онкологических заболеваний новыми знаниями, которые позволят обеспечить создание селективных ингибиторов 17,20-лиазной активности CYP17.

Изучение метаболизма стероидов и использование ферментов в биотехнологии лекарственных препаратов на их основе является одним из важнейших направлений современной биохимии. Работа соискателя вносит существенный вклад в эту область современной науки по ряду направлений. В работе соискателя описан синтез рекомбинантных ферментов семейства цитохрома P450 (14 ферментов из различных источников!) и изучены их свойства, что расширяет возможности биотехнологии медицинских препаратов.

Тема диссертационной работы соответствует приоритетным направлениям:

научно-технической деятельности в Республике Беларусь на:

– 2011-2015 годы (Указ Президента Республики Беларусь от 22.07.2010 г. № 378): «Медицина, медицинская техника и технологии, фармацевтика», 21. Макротехнология «Диагностика и лечение заболеваний», критические технологии: диагностика и лечение инфекционных заболеваний; 23. Макротехнология «Лекарственные, лечебно-диагностические препараты и тест-системы», критические технологии: производство диагностикумов, средств иммунохимического микроанализа, тест-систем нового уровня;

– 2016-2020 годы (Указ Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 г. № 166): «Медицина, фармацевтика, медицинская техника» - технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний; фармацевтические технологии, медицинские биотехнологии, лекарственные средства, диагностические препараты и тест-системы.

– 2021-2025 годы (Указ Президента Республики Беларусь от 07.05.2021 г. № 156): «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства» - биотехнологии (геномные и постгеномные, клеточные, микробные, медицинские, промышленные); диагностика,

медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи; фармацевтические субстанции, диагностические препараты и системы, лекарственные средства и иммуномодуляторы;

– фундаментальных и прикладных исследований Республики Беларусь на 2011-2015 годы (постановление Совета Министров Республики Беларусь от 19.04.2010 № 585): 2. Супрамолекулярная химия, химический синтез новых веществ и материалов с заданной структурой, функциональными и физико-химическими свойствами. Новые химические продукты и технологии.; 2.2 биологически активные синтетические и природные соединения, биополимеры, биорегуляторы, аминокислоты и их производные, наноструктурированные белки, нуклеиновые кислоты и их компоненты; 3. Физико-химические основы биологии. Биотехнологии, биологическая энергетика и биотопливо; 3.1. биохимия, биофизика и физиология растительной, животной и микробной клетки, ее надмолекулярных структур, биологических макромолекул и низкомолекулярных биорегуляторов, в том числе ферментов и гормонов; 3.6. идентификация и картирование генов; паспортизация, маркирование, идентификация, селекция и создание сельскохозяйственных растений, животных и микроорганизмов с помощью ДНК-технологий; ДНК-технологии и генно-инженерные методы в диагностике и лечении заболеваний человека и сельскохозяйственных животных;

– научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 годы (постановление Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190): 3 Биологические системы и технологии. 4. Медицина и фармацевтика;

– научной, научно-технической и инновационной деятельности Республики Беларусь на 2021-2025 годы (Указ Президента Республики Беларусь 07.05.2020 № 156): п.п. 2 Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства (биотехнологии (геномные и постгеномные, клеточные, микробные, медицинские, промышленные); системная и синтетическая биология; персонифицированная медицина; фармацевтические субстанции, диагностические препараты и системы, антибиотикорезистентность).

Актуальность работы подтверждена реализацией следующих исследований, выполненных в лаборатории молекулярной диагностики и биотехнологии Института биоорганической химии НАН Беларуси: ГПНИ «Химические технологии и материалы, природно-ресурсный потенциал», подпрограмма «Химфармсинтез», задание 2.13 «Структурно-функциональный анализ рекомбинантных цитохром Р450-зависимых ферментов с целью создания лекарственных препаратов нового поколения» (2011-2013 гг., № гос. рег. 20121693); ГП «Инновационные биотехнологии», подпрограмма «Малотоннажные биотехнологии», задание 9.1 «Разработка технологий получения высокоочищенных препаратов рекомбинантных ферментов и создание производственно-технологического участка по их выпуску» (2013-2015 гг., № гос. рег. 20131769); гранта на выполнение научно-исследовательских работ докторантами и аспирантами Национальной академии наук Беларуси «Молекулярное клонирование и характеристика стероид-14-деметилаз патогенных грибов отдела Ascomycota» (2013 г., № гос. рег. 20132238); гранта БРФФИ, Наука № X17-013 «Синтез, структурный и

биохимический анализ стероидов с гетероциклическим фрагментом в цикле D» (2017-2019 гг., № гос. рег. 20171270); ГП «Научные технологии и техника», подпрограмма 1 «Инновационные биотехнологии – 2020», мероприятие 40 «Разработать протокол идентификации грибов, вызывающих нозокомиальные инфекции» (2016-2020 гг., № гос. рег. 20170199); ГПНИ «Химические технологии и материалы», подпрограмма 2 «Биологически активные вещества» Химические технологии и материалы, задание 2.20 «Интерактомика и метаболомика стероид-гидроксилирующих монооксигеназ» (2016-2020 гг., № гос. рег. 20162001); ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия», подпрограмма 2 «Химические основы процессов жизнедеятельности» (Биооргхимия), задание 2.3.1 «Дизайн, синтез, структурный и биохимический анализ потенциальных ингибиторов и субстратов ключевых ферментов человека, вовлеченных в процессы возникновения и развития тяжелых патологических состояний» (2021-2025 гг., № гос. рег. 20210590); гранта БРФФИ № X23РНФ-090 «Оценка метаболизма и эффективности связывания разных классов изопреноидных, полифенольных и хиноидных метаболитов с активным центром фармацевтически значимых ферментов человека и патогенных микроорганизмов» (2022-2024 гг., № гос. рег. 20230019).

3. Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

В диссертационной работе Гилепа А.А. предложен новый подход к получению рекомбинантных мембранных гемопротеинов суперсемейства цитохромов P450, а также получены новые экспериментальные и теоретические данные в области молекулярной организации и функций стероид-гидроксилаз. Новизна полученных данных подтверждается высоким уровнем цитирования опубликованных в соавторстве Гилепа А.А. работах (индекс цитирования для некоторых превышает 100).

Новизна полученных Гилепом А.А. научных результатов может быть отражена в следующих наиболее значимых положениях:

1. Установлены особенности молекулярной эволюции CYP17 и CYP51.
2. Впервые установлено участие ферментов *M. tuberculosis* в метаболизме иммуноактивных стероидов.
3. Впервые установлено участие стероид-гидроксилаз млекопитающих и патогенных микроорганизмов на уровне изолированных ферментов в каталитическом превращении 5,7-диен-стероидов.
4. Установлено, что белки группы PGRMC относятся к группе гемопротеинов.
5. Установлены кинетические и термодинамические параметры взаимодействия стероид-гидроксилаз с белками партнерами.
6. Установлены потенциальные модуляторы активности стероид-гидроксилаз из числа производных стероидов, азолов и полифенолов, а также олигонуклеотидных аптамеров.
7. Из всего вышеприведенного следует, что результаты диссертационного исследования Гилепа А.А., а также научные положения, выносимые на защиту, являются новыми.

4. Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения и выводы, представленные в работе, основываются на экспериментальном материале, полученном с использованием современных методов и высокоточной приборной базы в области генетической инженерии, выделения и очистки рекомбинантных ферментов, изучения физико-химических и каталитических свойств белков, а также методов молекулярной биохимии. Обработка полученных результатов выполнена корректно, выводы аргументированы, обоснованы и не вызывают сомнений.

Результаты диссертационного исследования апробированы на международных конференциях и опубликованы в международных рецензируемых научных журналах, в том числе в 14 статьях в журналах первого квартиля.

5. Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость диссертационной работы – выполнено фундаментальное исследование в области СYP-зависимого каталитического превращения стероидов, позволившее разработать конвергентный подход к комплексному установлению взаимосвязи молекулярной организации ферментов семейства СYP и регуляции функционирования в условиях превращения стероидов по дельта-5, дельта-4, смешанному дельта-4/5 и дельта-5,7 пути. Созданы уникальные векторные конструкции для гетерологической экспрессии в *E. coli* и получены в высокоочищенном состоянии более 15 СYP из организмов, относящихся к разным таксонам, в том числе не менее 10 СYP человека, рекомбинантных NADPH-цитохром P450 редуктазы (CPR) и цитохрома b5.

Выявлены закономерности молекулярной эволюции стероид-гидроксилаз и особенности механизмов взаимодействия участников СYP-зависимых митохондриальных и микросомальных систем с редокс-партнерами и модулирующими агентами (CPR и Adx, цитохром b5 и PGRMC).

Установлены уникальные, неизвестные ранее фундаментально важные факты: (1) СYP11A1 и СYP17A1 участвуют в каталитическом превращении 5,7-диен-стероидов и секостероидов, (2) белки группы PGRMC относятся к группе гемопротеинов, (3) СYP *M. tuberculosis* участвуют в катализе реакций трансформации иммуноактивных стероидов.

Несомненную *практическую, экономическую и социальную значимость* проведенных работ представляют внедренные результаты в практику клинической медицины.

Практическая значимость работы определяется тем, что разработанная в ходе исследования система высокопроизводительного скрининга ингибиторов каталитической активности цитохрома P450 2C9, изоформы *1, *2 и 9*3 (ЛТР № 6/2015 –ЛТР от 17.09.2015) может быть использована для оценки ингибирующего действия различных химических соединений на каталитическую активность СYP2C9 и его полиморфных изоформ.

Также разработан метод персонализации фармакотерапии расстройств шизофренического спектра путем определения генов CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению данного метода (регистрационный номер №097-1117 от 01.12.2017), издано под грифом Министерства здравоохранения Республики Беларусь учебно-методическое пособие «Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования у пациентов с психическими и поведенческими расстройствами при назначении психотропных средств» (Минск, 2016 год), которые используются в медицинской практике врачами-психиатрами-наркологами, оказывающими медицинскую помощь пациентам, страдающим шизофренией, шизотипическими или бредовыми расстройствами для назначения подходящего лекарственного средства и его правильной дозировки (подтверждено актом о внедрении от 15.10.2017).

Разработанная компьютерная программа «Информационная система для интерпретации результатов фармакогенетического тестирования пациентов при психических и поведенческих расстройствах «Фармакогенетика» включена в Государственный регистр информационного ресурса (регистрационное свидетельство № 1761713368 от 08.11.2017), внедрена в медицинские учреждения психиатрического профиля и используется для персонализированного подбора лекарственной терапии психотропными лекарственными средствами (подтверждено актами о внедрении от 01.12.2017 и от 07.12.2017).

Разработаны алгоритм и метод идентификации дрожжевых и мицелиальных патогенных грибов и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению указанного метода (регистрационный № 008-1119 от 10.12.2019), которые применяются для быстрого и эффективного определения видовой принадлежности патогенных грибов с использованием микробиологических, молекулярно-биологических и масс-спектрометрических методов исследований (подтверждено актом о внедрении от 24 февраля 2020 г.).

На основании разработанных методик организовано производство препарата ферментного «Рекомбинантный цитохром CYP51 грибов» (опытно-промышленный регламент № ОПР-904/2021 от 07.07.2021).

Идентифицированные лиганды стероид-гидроксилаз могут быть использованы для создания специфических модуляторов белок-белковых и белок-лигандных взаимодействий фармацевтически значимых стероид-гидроксилаз.

Полученные препараты стероид-гидроксилаз могут быть использованы для биотехнологического получения производных стероидов.

6. Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По результатам диссертационного исследования соискателем опубликовано 39 научных работ, включающих 26 статей в научных рецензируемых журналах (среди которых 14 статей в журналах первого квартиля), соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий; 1 статья в сборниках научных трудов и

тезисы 10 докладов. Таким образом, опубликованность результатов диссертации Гилепа А.А. является достаточной и удовлетворяет требованиям ВАК Республики Беларусь.

7. Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление диссертации Гилепа А.А. соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и точно отражает ее основные результаты.

8. Замечания по диссертации

Диссертация и автореферат представлены согласно требованиям ВАК, все результаты изложены кратко, иногда очень кратко, хотя они заслуживают более детального изложения. Так, например, в работе кратко описан синтез 14 рекомбинантных ферментов и технология их получения заслуживает более детального изложения, так, например, очевидно, что эти ферменты могут быть использованы в качестве биокатализаторов химико-ферментативного синтеза биологически важных стероидов в одной из стадий схемы синтеза.

Таблицы изложены в разном стиле, например, в одной таблице только номера соединений, в другой – только структурами, и в третьей структурами с номерами. Приходится возвращаться либо к структуре, или к номеру.

Приведенные замечания и вопросы не затрагивают суть работы, ее основные положения и выводы, не снижают ценность полученных результатов и не меняют общую положительную оценку.

9. Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени доктора наук

Представленные в диссертационной работе Гилепа А.А. результаты и научные положения свидетельствуют о том, что соискатель на высоком уровне владеет методологиями биохимических, молекулярно-биологических, биоинформационных и структурно-биологических исследований. Соискатель представляет собой специалиста высоко профессионального уровня, который в совершенстве владеет технологией получения и комплексного исследования рекомбинантных ферментов (в диссертации описано получение и анализ более 20 белков животных и патогенных микроорганизмов), что позволяет ему ставить амбициозные проекты в области биохимии и фармакологии стероидов. Научный уровень диссертации свидетельствует о высокой квалификации автора.

Принимая во внимание вышесказанное, считаю, что научная квалификация Гилепа А.А. соответствует ученой степени доктора химических наук.

10. Научный уровень диссертации

Диссертационная работа является развитием актуального научного направления биохимии, посвящена установлению закономерностей молекулярной эволюции и молекулярных механизмов функционирования стероид-гидроксилаз, включая субстратную специфичность, взаимодействие с белками партнерами, а также взаимодействие с модуляторами данных

ферментативных систем, содержит новые результаты, совокупность которых является крупным достижением в области биохимии. Результаты исследования опубликованы в высокорейтинговых научных журналах и имеют высокий уровень цитирования, что свидетельствует о высоком уровне полученных экспериментальных данных. Ряд полученных научных результатов можно отнести к уровню открытий:

- установлено участие ферментов *M. tuberculosis* в метаболизме иммуноактивных стероидов;

- установлено участие стероид-гидроксилаз млекопитающих и патогенных микроорганизмов на уровне изолированных ферментов в каталитическом превращении 5,7-диен-стероидов.

Таким образом, можно сделать вывод о высоком научном уровне диссертационной работы Гилепа А.А.

Заключение оппонента

Диссертационная работа «Молекулярная организация и новые биохимические функции стероид-гидроксилаз» является завершенным самостоятельным квалификационным исследованием, соответствующим требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук. В соответствии с требованиями Главы 3 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий Гилеп Андрей Александрович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 03.01.04 – «биохимия» (химические науки) за новые научно обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, включающие:

- создание многоцелевой стратегии получения рекомбинантных CYP17 из различных организмов (*Bos taurus*, *Ovis aries*, *Capra hircus*, *Bison bison*, *Homo sapiens*, *Felis catus*, *Cavia porcellus*, *Equus caballus*, *Mesocricetus auratus*, *Sus scrofa*, *Rattus norvegicus*, *Xenopus laevis*), а также цитохромов P450 человека (CYP21A2, CYP19A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9), грибов (CYP51 *Candida glabrata*, азол-резистентного штамма *Candida albicans* и *Candida krusei*), *Mycobacterium tuberculosis* (стероид-гидроксилаз), цитохромов b5 – CYP5 и NADPH-цитохром P450 редуктазы - CPR из различных организмов, мембранного рецептора прогестерона - PGMRC1 *Rattus norvegicus* в *E. coli*, что обеспечило выделение ферментов в высокоочищенном состоянии;

- установление молекулярной эволюции первичных структур CYP17 и CYP51, в том числе 7 новых клонированных ферментов, для которых ранее первичная структура была неизвестна;

- осуществление физико-химической характеристики взаимодействия производных стероидов, азол- и полифенолсодержащих ксенобиотиков (противогрибковых лекарственных препаратов и фунгицидов), а также олигонуклеотидных аптамеров с активным центром CYP51 штаммов различных микроорганизмов рода *Candida* и установление отдельных аминокислотных замен, обуславливающих развитие резистентности патогенных грибов к антибиотикам;

- создание эффективной системы реконструкции ферментативных реакций, катализируемых CYP11A1 и CYP17A1, с использованием в качестве субстратов 3 β -гидрокси-5-ен стероидов на основе проведения каталитической трансформации функционально значимых стероидов на уровне отдельных ферментов семейства стероид-гидроксилаз: 7-дегидрохолестерина и секостероидов с участием CYP11A1; 7-дегидропрегненолона с участием CYP17A1 и определения субстратной специфичности CYP11A1 в отношении секостероидов;

- обнаружение участия стероид-гидроксилаз и 3 β -стероид-дегидрогеназы *Mycobacterium tuberculosis* в катализе реакций трансформации иммуноактивных стероидов, а также 7-дегидрохолестерина и 25-гидрокси-7-дегидрохолестерина;

- определение молекулярных механизмов переноса электронов в CYP-зависимых - системах на основе установления кинетических и термодинамических параметров белок-белковых взаимодействий стероид-гидроксилаз в парах с различными редокс-партнерами из митохондриальных и микросомальных систем человека;

- установление молекулярных механизмов аллостерической регуляции в CYP-зависимых стероид-гидроксилазных системах на основе термодинамических и кинетических параметров взаимодействия стероид-гидроксилаз с модуляторами (CPR и адrenoдоксина, CYB5 и PGRMC1).

что, в совокупности, имеет фундаментальное значение для биохимии стероидогенеза и дизайна новых лекарств, в частности вносит крупный вклад в развитие теоретической и молекулярно-биологической химии стероид-гидроксилаз, структурного анализа ферментативных систем и обеспечивает новые знания о биосинтезе и метаболизме физиологически и фармацевтически значимых соединений.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор,
член-корреспондент НАН Беларуси,
главный научный сотрудник
лаборатории химии нуклеотидов и полинуклеотидов
Государственного научного
учреждения «Институт
биоорганической химии НАН Беларуси»

И.А. Михайлопуло

