

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

совета по защите диссертаций Д 01.21.01 по диссертационной работе Гилепа Андрея Александровича на тему «Молекулярная организация и новые биохимические функции стероид-гидроксилаз», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

1. Специальность и отрасль науки, по которым присуждается ученая степень. Совет по защите диссертаций рекомендует присудить Гилепу Андрею Александровичу ученую степень доктора химических наук по специальности 03.01.04 – биохимия, отрасль – химические науки.

2. Научный вклад соискателя в разработку научной проблемы заключается:

- в детальном исследовании CYP-зависимого каталитического превращения стероидов и создании на этой основе конвергентного подхода к комплексному установлению взаимосвязи между молекулярной организацией ферментов семейства цитохрома P450 и регуляцией функционирования в условиях превращения стероидов по дельта-5, дельта-4 и смешанном дельта-4/5 пути биосинтеза стероидных гормонов;

- в создании уникальных векторных конструкций для гетерологической экспрессии мембранных белков в *Escherichia coli* и получении в высокоочищенном состоянии стероид-гидроксилаз и их белковых партнеров;

- в установлении закономерностей молекулярной эволюции стероид-гидроксилаз и особенностей механизмов взаимодействия участников CYP-зависимых митохондриальных и микросомальных систем с редокс-партнерами и модулирующими агентами;

- в обнаружении ранее неизвестных фундаментально важных фактов: (1) CYP11A1 и CYP17A1 участвуют в каталитическом превращении 5,7-диен-стероидов и секостероидов; (2) белки группы PGRMC относятся к группе гемопротейнов; (3) CYP и 3 β -стероиддегидрогеназа *Mycobacterium tuberculosis* участвуют в катализе реакций трансформации иммуноактивных стероидов.

3. Формулировка конкретных научных результатов, за которые соискателю рекомендуется присудить ученую степень. Ученая степень доктора наук присуждается в соответствии с п. 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» за принципиально новые научно обоснованные экспериментальные и теоретические результаты, включающие:

- создание многоцелевой стратегии получения рекомбинантных CYP из различных организмов;

- установление особенностей молекулярной эволюции первичных структур ферментов CYP17 и CYP51, включая 7 новых клонированных ферментов, аминокислотная последовательность которых была неизвестна;

- определение физико-химических характеристик взаимодействия производных стероидов, азол- и полифенолсодержащих ксенобиотиков (противогрибковых лекарственных препаратов и фунгицидов), а также олигонуклеотидных аптамеров с CYP51 различных штаммов микроорганизмов рода *Candida* и идентификацию отдельных аминокислотных замен, обуславливающих развитие резистентности патогенных грибов к антимикотикам;

- разработку 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;

- обнаружение участия стероид-гидроксилаз и 3 β -стероиддегидрогеназы *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 стероид-гидроксилазных 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 установления термодинамических и кинетических параметров взаимодействия стероид-гидроксилаз с природными белковыми модуляторами,

что, в совокупности, имеет фундаментальное значение для биохимии стероидогенеза, в частности вносит крупный вклад в развитие медицинской и молекулярно-биологической химии стероид-гидроксилаз и структурного анализа ферментативных систем и обеспечивает новые знания о биосинтезе физиологически активных соединений, важных для создания новых лекарственных препаратов.

4. Рекомендации по использованию результатов исследования. Полученные препараты и идентифицированные лиганды стероид-гидроксилаз могут быть использованы для биотехнологического синтеза фармацевтически значимых стероидов, а также при проведении комплексного структурно-функционального анализа ферментативных систем для создания новых терапевтических средств. Разработанные методы диагностики могут быть использованы в персонализированной медицине.

Председатель совета Д 01.21.01, д.х.н., профессор, академик

В.А. Хрипач

Учёный секретарь совета Д 01.21.01, к.х.н.

Т.С. Божок

