

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кузикова Алексея Владимировича
«Электрохимические системы на основе изоферментов цитохрома P450:
идентификация метаболитов и кинетический анализ», представленной на
соискание учёной степени доктора биологических наук
по специальности 1.5.4. – Биохимия

Диссертация Кузикова Алексея Владимировича посвящена решению актуальной проблемы, связанной с идентификацией и количественным определением метаболитов цитохром P450-зависимых реакций, протекающих в электрохимических системах. Цитохромы P450 играют важную роль в биомедицине, поскольку они участвуют в I фазе биотрансформации лекарственных препаратов и биосинтезе ряда соединений. Это делает изучение этих ферментов значимым для решения практических биомедицинских задач. Среди методов определения активности цитохромов P450 активно развиваются электрохимические методы и системы, основанные на их использовании. Главным преимуществом таких систем является возможность электрохимического восстановления ионов железа гема фермента, что позволяет инициировать каталитическую реакцию по отношению к субстрату.

Одним из направлений развития электрохимических систем для определения активности цитохромов P450 является разработка высокопроизводительных подходов для идентификации и количественного определения метаболитов, образующихся в ходе ферментативных реакций. Это определяет актуальность темы диссертационной работы Кузикова Алексея Владимировича. Диссертантом впервые предложен принцип определения каталитической активности цитохромов P450 с помощью биэлектродной электрохимической системы. В данной системе фермент иммобилизуется на электроде и восстанавливается электрохимически при фиксированном потенциале, что способствует протеканию каталитической реакции по отношению к субстрату, при этом с помощью второго электрода проводится определение образующихся метаболитов за счет их прямого окисления на электроде при потенциалах, отличных от потенциалов окисления субстратов. Для регистрации потенциала и тока электрохимического окисления метаболитов использовался метод квадратно-волновой вольтамперометрии. Автором показано, что за счет прямого электрохимического окисления могут быть определены метаболиты, содержащие гидроксифенильные группы, образующиеся в результате реакций ароматического гидроксирования, деалкилирования или ароматизации. С помощью предложенного подхода была исследована кинетика реакций, осуществляемых иммобилизованными на электроде изоферментами цитохрома P450 (CYP19A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1). Диссертантом получены и проанализированы параметры стационарной кинетики цитохромов P450, функционирующих в электрохимических системах. С помощью биэлектродной системы диссертантом также был изучен механизм транспорта электронов в CYP2E1-содержащих бактосомах, иммобилизованных на электроде, и показана активирующая роль цитохром P450 редуктазы на каталитическую активность CYP2E1.

В работе также предложен оригинальный способ определения активности СУР3А4 по отношению к гидрокортизону. Данный способ основан на использовании электрохимически опосредованного инициирования каталитической реакции и флуоресцентном определении образующегося 6β -гидрокортизола.

Автором продемонстрирована возможность использования разработанных систем для решения практических задач, связанных с исследованием ингибиторов и выявлением атипичной кинетики биотрансформации субстратов.

Результаты диссертационной работы, представленные в автореферате, изложены подробно, однозначно и не вызывают сомнения. Все выводы и положения диссертационной работы оригинальны, логично вытекают из результатов, которые грамотно обработаны математическими и статистическими методами.

Замечаний и вопросов по автореферату диссертации, представленному на отзыв, нет.

На основании ознакомления с авторефератом, считаю, что диссертационная работа Кузикова Алексея Владимировича «Электрохимические системы на основе изоферментов цитохрома P450: идентификация метаболитов и кинетический анализ» является завершенным научным исследованием и по своей актуальности, новизне, научной и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции с последующими изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Кузиков Алексей Владимирович, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

Директор обособленного подразделения
Институт физиологически активных
веществ Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра
проблем химической физики и
медицинской химии РАН, доктор
биологических наук по специальности
14.03.03 – патологическая физиология



Устюгов Алексей Анатольевич

Контактные данные: 142432, Россия, Московская область, г. Черноголовка,
Северный проезд, д.1
Телефон: 8(496)524-2650
Электронная почта: alexey@ipac.ac.ru

08.04.2025