

## ИГОРЬ АЛЕКСАНДРОВИЧ МИХАЙЛОПУЛО

*(К 80-летию со дня рождения)*



13 августа 2018 г. исполнилось 80 лет со дня рождения и 55 лет научной деятельности Игоря Александровича Михайлопуло, члена-корреспондента НАН Беларуси, доктора химических наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории химии нуклеотидов и полинуклеотидов Института биоорганической химии НАН Беларуси.

И. А. Михайлопуло – известный ученый в области биоорганической химии компонентов нуклеиновых кислот. Под его руководством систематические исследования в области химического и ферментативного синтеза модифицированных нуклеозидов и нуклеотидов привели к разработке новых, высокоэффективных методов получения широкого спектра соединений, многие из которых являются противовирусными и противоопухолевыми препаратами, а также ценными инструментами биохимических и молекулярно-биологических

исследований, направленных на выяснение фундаментальных основ функционирования клетки.

Игорь Александрович Михайлопуло родился 13 августа 1938 г. в городе Таганроге Ростовской области (Россия). Начало научной деятельности И. А. Михайлопуло связано с Владимирским научно-исследовательским институтом синтетических смол, где с 1961 г. после окончания Московского института тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова работал младшим, а с 1967 г. – старшим научным сотрудником. В 1964 г. он был принят в аспирантуру Института органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР (Москва), которую окончил в 1967 г., защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему «Новые методы синтеза урацилов и пиримидиновых нуклеозидов» и вновь направлен на работу во Владимирский научно-исследовательский институт синтетических смол, где проработал в должности старшего научного сотрудника до 1970 г.

В 1970 г. И. А. Михайлопуло был приглашен академиком А. А. Ахремом на работу в Академию наук БССР для организации исследований в области синтеза биологически важных нуклеозидов и нуклеотидов на должность старшего научного сотрудника Отдела биоорганической химии Института физико-органической химии АН БССР (в 1974 г. Отдел был преобразован в Институт биоорганической химии АН БССР). В 1973 г. Игорь Александрович избран по конкурсу на должность заведующего лабораторией химии нуклеотидов и полинуклеотидов, которую возглавлял в течение 30 лет.

В созданной лаборатории сформировалось современное направление исследований в области биоорганической химии – комплексное изучение химии, биохимии, биотехнологии компонентов нуклеиновых кислот. Эти исследования привели к разработке новых высокоэффективных методов получения широкого спектра физиологически активных соединений, многие из которых являются действующим началом ряда противовирусных и противоопухолевых препаратов. Этот цикл исследований послужил основой докторской диссертации И. А. Михайлопуло «Синтез, стереохимия и биологические свойства модифицированных нуклеозидов и нуклеотидов», защищенной в 1984 г. в Московском государственном университете.

В 1989 г. Игорь Александрович избран заместителем директора Института по научной работе и в этой должности проработал до 2000 г., одновременно являясь заведующим лабораторией.

В 1994 г. – получил звание профессора, в 1996 г. – избран членом-корреспондентом Академии наук Беларуси. С 2003 г. является главным научным сотрудником лаборатории.

Значительный вклад в химию компонентов нуклеиновых кислот вносят работы И. А. Михайлопуло с сотрудниками по синтезу и изучению зависимости структура (стереохимия)–функция в ряду олигоаденилатов – универсальных медиаторов действия интерферона. Среди синтезированных аналогов природных аденилатов обнаружены соединения, которые в низких концентрациях (нано- и пикомоль/л) препятствуют отторжению пересаженных органов у кроликов и обезьян, одновременно стимулируя защитные функции организма в отношении вирусных инфекций. При использовании в сельском хозяйстве, по данным многолетних полевых экспериментов, некоторые соединения в пределах таких же концентраций приводят к значительному повышению урожайности пшеницы и получению безвирусного посадочного картофеля.

Исследования И. А. Михайлопуло с сотрудниками по синтезу нуклеозидов, модифицированных в углеводной части и/или гетероциклическом основании молекулы привели к практически важным разработкам и завершились внедрением в промышленное производство важных лекарственных препаратов на АО «Белмедпрепараты» – противолейкозного препарата Цитарабин; Кладрибин – для лечения рассеянного склероза и лейкемии; Замидит – для лечения больных СПИДом.

В последние годы научные интересы И. А. Михайлопуло сосредоточены на изучении механизма функционирования нуклеозид фосфорилаз (НФ), механизмов связывания субстрата и его активации в каталитическом центре этих ферментов. Основной целью этих исследований является изучение роли структурных и электронных особенностей, определяющих субстратную или ингибиторную активность различных соединений для дизайна новых, потенциально биологически интересных аналогов природных нуклеозидов. Впервые предложен и практически осуществлен каскадный метод превращения D-пентоз в нуклеозиды с использованием рекомбинантных ферментов *E. coli* рибокиназы, фосфопентомутазы и НФ (совместно с Институтом биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова (ИБХ РАН, Москва); академик А. И. Мирошников). Одним из наиболее интересных результатов этого периода работы является установление важной роли серина-90 каталитического центра пуриннуклеозид фосфорилазы (ПНФ) из *E. coli* в связывании и активации ряда субстратов. Впервые была продемонстрирована возможность синтеза нуклеозидов 8-аза- и 8-аза-7-дезазапуринов. Результаты этого исследования представляют значительный интерес для направленного синтеза новых субстратов и ингибиторов ПНФ. Кроме того, изучен механизм функционирования уридин фосфорилазы (УФ) из *E. coli* и на примере ПНФ и УФ разработана методология анализа взаимодействия фермент-субстрат с использованием полуэмпирического (PM3) и квантовохимического (*ab initio*) методов.

Изучен биотехнологический потенциал рекомбинантных нуклеозид фосфорилаз из термофильных микроорганизмов в сравнении с ферментами из *E. coli* и продемонстрированы новые возможности первых как таковых, так и в виде иммобилизованных на MagReSyn® носителе (совместно с Техническим университетом Берлина; профессор Петер Нойбауер).

С практической точки зрения несомненный интерес представляют разработанные новые химико-ферментативные методы синтеза противолейкозных соединений Флударабин, Неларабин и Клофарабин, а также ряда родственных соединений: 2-хлор- и 2-фтор-производных нуклеозидного антибиотика Кордицепин против трипаносом, 8-аза- и 8-аза-7-дезазапуриновых нуклеозидов для молекулярной биологии, а также в качестве компонентов олигонуклеотидов с широким спектром биологической активности (совместно с ИБХ РАН).

В 1998–2007 гг. И. А. Михайлопуло неоднократно приглашался Департаментом фармацевтической химии Университета Куопио (Финляндия) для проведения совместных исследований по синтезу нуклеозидов и чтения лекций для студентов. Исследования, проведенные в Куопио, позволили критически проанализировать состояние и перспективу исследований по синтезу биологически важных нуклеозидов и сформулировать новую стратегию химико-ферментативного синтеза этого важного класса соединений, что получило поддержку двумя грантами Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, а также проектом Международного научного и технологического центра и Фонда Александра фон Гумбольдта (Bonn – Vad-Godesberg, Germany).

И. А. Михайлопуло внес значительный вклад в формирование научных направлений Института биоорганической химии НАН Беларуси и создал научную школу, которая успешно работает в области биоорганической химии компонентов нуклеиновых кислот. Результаты его научных исследований получили широкое международное признание. И. А. Михайлопуло является автором более 300 научных работ, в том числе более 150 в международных изданиях и 60 авторских свидетельств и патентов. Работы регулярно докладываются на многочисленных международных научных форумах. Им подготовлено 11 кандидатов наук и совместно с профессором П. Нойбауэром два доктора (Ph.D.), а также осуществлялось научное консультирование трех докторских диссертаций.

В 1989 г. коллективу авторов с участием И. А. Михайлопуло была присуждена премия Совета Министров Латвийской ССР за создание и внедрение в производство противолейкозного препарата Цитарабин. В 2002 г. – медаль Д. Х. Гринделя за вклад в исследования нуклеозидов и химии их аналогов, а также за сотрудничество с компанией Гриндекс. Государственная премия Республики Беларусь 2004 г. в составе коллектива авторов за работу «Химико-энзиматическая модификация компонентов нуклеиновых кислот и биохимическая модификация как научно-практическая основа поиска, создания и производства противовирусных и противоопухолевых лекарственных средств».

В составе международного коллектива И. А. Михайлопуло является победителем конкурса 2015 г. на соискание премий Российской академии наук и Национальной академии наук Беларуси в области естественных наук – за работу «Мультиферментное каскадное превращение углеводов в нуклеозиды: новая стратегия синтеза биологически важных нуклеозидов».

Результат коллектива авторов под руководством И. А. Михайлопуло вошел в Топ-10 важнейших результатов Национальной академии наук Беларуси за 2015 год в области фундаментальных и прикладных исследований. Совместно с Институтом микробиологии НАН Беларуси установлен молекулярный механизм активации ключевого биокатализатора в синтезе компонентов нуклеиновых кислот (пуриннуклеозид фосфорилазы), который позволил определить исходные нуклеозиды для создания лекарственных препаратов с противоопухолевой и противовирусной активностью и синтезировать фармакологически перспективные фторпроизводные дезокси- и дидезоксинуклеозидов.

Свой юбилей Игорь Александрович встречает энергичным, полным новых идей и проектов ученым, живо интересующимся новыми научными направлениями и передающим свой богатый опыт ученикам и коллегам.

Коллектив Института биоорганической химии сердечно поздравляет юбиляра и желает ему крепкого здоровья, успехов, счастливых долгих лет жизни и исполнения самых смелых замыслов.

*С. В. Бабицкая, А. В. Барановский, В. П. Голубович, А. А. Гилеп, В. М. Гончарук,  
В. Н. Жабинский, Е. Н. Калининко, Т. И. Кулак, Ф. А. Лахвич, Н. М. Литвинко,  
Ф. С. Пашковский, П. Т. Петров, В. Н. Романова, Г. В. Сергеев, О. В. Свиридов,  
Г. Г. Сивец, С. А. Усанов, В. А. Хрипач, Н. Б. Хрипач, А. В. Янцевич*