

СТАНОВИЩЕ

на дисертационен труд

за придобиване на образователната и научна степен „доктор”

в професионално направление „4.1 Физически науки“ (Биофизика),

по процедура за защита във Физически факултет (ФзФ)

на Софийски университет „Св. Климент Охридски“ (СУ)

Становището е изготвено от: **проф. д-р Иван Димитров, Фармацевтичен факултет, Медицински университет - София**, в качеството му на член на научното жури съгласно Заповед № РД 38-661 / 16.12.2022 г. на Ректора на Софийския университет.

Тема на дисертационния труд: „Разработване на физически модели на имуноактивни молекули“

Автор на дисертационния труд: Елисавета Любомирова Миладинова

Кандидатката Елисавета Любомирова Миладинова е защитила степен бакалавър по биология и химия в Биологически факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“ и магистър по медицинска химия в Химически факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“. Кандидатката има специализации в Институт по молекулярна биология на БАН, Медицински университет Виена, Австрия и Институт по фармацевтични науки „Карл Францес“, Грац, Австрия. Работила е като химик-аналитик в Национален институт за изследване на вино и спиртни напитки и като химик в Институт по молекулярна биология на БАН. Зачислена е като редовен докторант към катедра „Атомна физика“ на Физически факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“ през 2014г.

Представените по защитата документи от кандидатката Елисавета Любомирова Миладинова съответстват на изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“ (ПУРПНСЗАДСУ).

Дисертационният труд на кандидатката Елисавета Любомирова Миладинова е интердисциплинарен. За неговото разработване са използвани знания в областта на биологията, химията, физиката и медицината. В дисертационния труд са разгледани два важни за медицината физиологични процеса: взаимодействие между човешкия хормон окситоцин и

неговия рецептор и взаимодействието между цитокина интерферон гама и неговия извънклетъчен рецептор. Двата процеса са моделирани с помощта на методи на изчислителната биология и класическата физика. Използваните софтуерни продукти изискват познания и в компютърното програмиране. Създадени са компютърни модели на комплекс окситоцин с цинков йон, рецептор и мембрана на гладката мускулатура на матката, които са интегрирани за изследване на взаимодействието на окситоцин и неговия рецептор. Моделът на взаимодействието между цитокина интерферон гама и неговия извънклетъчен рецептор е използван за проучване на молекулярния механизъм на свързване между двете молекули.

Дисертационният труд е написан на 141 страници и съдържа увод, шест глави, заключение и научни приноси. Онагледен е с 58 фигури и 1 таблица. Библиографията включва 184 литературни източника.

Първата глава описва структурата и биологичните функции в организма на човешкия хормон окситоцин и неговия извънклетъчен рецептор и ролята на металните йони за успешното свързване между двете молекули – хормон и рецептор. Разгледани са подробно структурата на хормона окситоцин, неговия синтез и функции в човешкото тяло, предполагаемата структура, механизъм и регулация на окситоциновия рецептор като част от семейството на родопсина.

Във втората глава са представени методите и софтуера, които са използвани за компютърно моделиране, симулиране и анализ на получените резултати за изследваните в дисертацията биологични молекули. Описани са подробно същността на молекулярната динамика, физичните закони и алгоритмите, които се използват при молекулярно-динамични симулации; основните етапи на хомоложното моделиране; същността на молекулярния докинг и методите за анализ на лиганд - рецепторни взаимодействия.

Третата глава описва получаването на стабилен комплекс между хормона окситоцин и двувалентен цинков йон във воден разтвор, което има ключова роля за успешното свързване на окситоцина с неговия рецептор. Представени са резултатите от моделирането на комплекса окситоцин - двувалентен цинк и е изследвана стабилността на изградения комплекс окситоцин-двувалентен цинк във воден разтвор.

Четвъртата глава от дисертацията е посветена на изграждането на пространствената структура на окситоциновия рецептор и моделирането на неговата структура в комплекс с мембраната на матката. Представени са резултатите от хомоложно моделиране на окситоциновия рецептор на основата на говежди родопсин и изграждането на модел на мембраната на гладката мускулатура на матката. Проведени са молекулярно-динамични симулации на системата рецептор – мембрана.

В петата глава е изследвано взаимодействието между окситоцина, свързан с метален йон и неговия рецептор чрез молекулярно-динамични симулации. Представени са резултатите от изграждането на хормон - рецепторния комплекс. Определени са местата на свързване в

комплекса хормон – рецептор и са изследвани конформационните промени в окситоциновия рецептор, предизвикани от свързването на окситоцин.

Шеста глава от дисертацията представя модел на взаимодействие между противовъзпалителния цитокин интерферон гама и неговия извънклетъчен рецептор. Моделът изяснява ролята на C – края на цитокина при това взаимодействие, и ключовата роля на хепаран сулфата, в процеса на свързване между интерферон гама и неговия клетъчен рецептор.

Получените резултати във всяка глава са ясно и точно анализирани и интерпретирани, изводите следват логично.

В резултат на получените резултати, приемам за коректно и точно формулирани следните основни приноси:

(1) научен принос:

- Разработени са модели за описание на взаимодействието имуноактивни протеини и техните рецептори: комплекс на човешки хормон окситоцин с цинков йон и неговия рецептор, интегриран с модел на мембрана на матката и човешки интерферон гама и неговия извънклетъчен рецептор INF γ R1.

(2) научно-приложни приноси:

- При изследване на взаимодействието между пептидният хормон окситоцин и неговия рецептор са определени аминокиселинните остатъци от рецептора, които участват в свързването на хормона окситоцин и вида на взаимодействията между тях. Установени са 21 потенциални места за свързване. 11 от тях са потвърдени от литературни данни, останалите 10 са нови, неизвестни досега.
- Изведена е хипотеза относно причината за започване на процеса на разпадането на свързания към окситоциновия рецептор G протеин и последващия вътреклетъчен процес: Началото на процеса се дължи на стабилизиране на спиралната структура на E(D)RY мотива и изместването му извън полярния джоб, образуван от спиралите TM1, TM2 и TM7 в структурата на окситоциновия рецептор.
- Изяснена е ролята на C-края на интерферон гама в свързването на човешки интерферон гама и неговия извънклетъчен рецептор IFN γ R1 и ключовата роля на гликозаминогликана хепаран сулфат, като помощна молекула, която улеснява правилното позициониране на глобуларната част на цитокина в неговия рецептор.

Трудовете, свързани с дисертационния труд, включват три публикации, една от които в списание в с IF 6.208, група I (Q1). В трите публикации, кандидатката е поставена като първи автор, което я определя като водещ автор със съществен принос. Кандидатката е представила работата си на две международни и една национална конференция. Научните публикации, включени в дисертационния труд напълно отговарят на минималните национални изисквания (по чл. 2б, ал. 2 и 3 на ЗРАСРБ), съответно на допълнителните изисквания на СУ „Св. Климент Охридски“ за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ в съответната научната област и професионално направление и допълнителните изисквания към

кандидатите за придобиване на научни степени във Физическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“ по направление 4.1. Физически науки.

Включените в дисертационния труд научни публикации не повтарят такива от предишни процедури за придобиване на научно звание и академична длъжност;

Няма доказано по законоустановения ред плагиатство в представените дисертационен труд и автореферат.

Заключение

След като се запознах с представените дисертационен труд, автореферат и другите материали, и въз основа на направения анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научни и научно-приложни приноси, **потвърждавам**, че научните постижения отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за приложението му и съответния Правилник на СУ „Св. Климент Охридски“ за **придобиване на образователната и научна степен „доктор“**. В частност кандидатът удовлетворява минималните национални изисквания в професионалното направление и не е установено плагиатство в представените по конкурса дисертационен труд, автореферат и научни трудове.

Давам своята **положителна** оценка на дисертационния труд.

Въз основа на гореизложеното, **препоръчвам** на научното жури да присъди **образователната и научна степен „доктор“** в професионално направление 4.1. Физически науки на **Елисавета Любомирова Миладинова**.

12.03.2023 г.

Изготвил становището:

проф. д-р Иван Димитров