

СТАНОВИЩЕ

относно дисертационен труд
за получаване на образователната и научна степен "Доктор"
в професионално направление "4.1 Физически науки"
научна специалност "01.03.19 Физика на атомите и молекулите"

Автор на дисертацията: Елена Боянова Лилкова

Тема: "Изследване на интерферон гама чрез молекулно-динамични симулации"

Автор на становището: академик Борис Тенчов

В дисертационната работа на Елена Боянова Лилкова е проведено компютърно изследване посредством методите на молекулната динамика на човешки интерферон-гама (hIFN- γ). Интерфероните са група сигнални белтъци, които се произвеждат и освобождават от клетките в отговор на появата на патогени, като вируси, бактерии, паразити и др., и които, в резултат от взаимодействията си със специфични за тях рецептори на клетъчните повърхности, предизвикват активиране на защитните системи на организма. Както се разбира от Увода, целта на дисертацията е да се моделират взаимодействията на hIFN- γ с неговия рецептор и с други лиганди и да се потърсят по този път възможности за инхибиране на активността на hIFN- γ с евентуално приложение при автоимунни заболявания. Използвани са методи на молекулната динамика, които, наред с Монте-Карло, са един от двата основни подхода за компютърно (*in silico*) моделиране на поведението на сложни молекулни системи. С нарастване на възможностите на изчислителната техника тези методи все по-широко се използват в биологията, фармацевцията и медицината за изследвания на биологично активни съединения – лекарствени молекули, ензими, транспортни протеини, както също и за скрининг и изследване на взаимодействията на лекарства с техните мишени. Подобни изследвания безспорно са актуални и представляват интерес.

Дисертацията е написана на 117 стр. и се състои от Увод, 5 глави, Заключение, Приноси, Приложения и Библиография. Първите два раздела са озаглавени Увод и Въведение, което е донякъде объркващо, защото тези две думи означават едно и също, според автора на становището. Раздел Цел и задачи липсва и по такъв начин за читателя остава доста неясно кои са всъщност конкретните задачи в работата и дали и доколко те са решени. Разделът Въведение съдържа кратко описание на структурата на hIFN- γ и свързването му с негови рецептори, както и данни за структурата на глюкозааминогликаните, и има характер на литературен обзор. Следващите 2 глави са по същество методични и съдържат описание на използваните в работата молекулно-динамични подходи и програмни пакети за компютърни симулации (GROMACS, NAMD), както и методични резултати относно производителността на тези пакети по отношение на решаваните в дисертацията задачи.

Голяма част от резултатите, изложени в глави 4 и 5 и отразени в справката за приносите, имат методичен характер. Разработени са модели на hIFN- γ и негови рецептори, методология за мутиране *in silico*, силови полета за моделиране на

взаимодействията с хепарин, описани са и ред други резултати, които биха могли да бъдат използвани и в бъдещи разработки по тази тема.

Както изглежда, основната идея, следвана в дисертацията и получила най-добра реализация, е била да се проследи влиянието на "мутации", т.е., на замествания с други аминокиселини на лизиновите остатъци в позиции 86-88, върху вторичната структура на hIFN- γ . Получени са резултати за около 100 такива "мутации", които в различна степен дестабилизируют съответния α -спирален участък в молекулата на hIFN- γ . Установено е, че най-голямо влияние имат субституциите на Lys 88 и, както може да се очаква, стабилността на съответния α -спирален участък се нарушава най-силно, когато Lys е заместен с аминокиселините Pro и Gly, за които е известно, че прекъсват α -спиралите (α -helix breakers). Относно изследванията на взаимодействията на hIFN- γ с други макромолекули оставам с впечатлението, че те са все още в начален стадий, в който е трудно да се посочат по-съществени нови резултати извън методичните приноси.

Като цяло, дисертацията е написана ясно и разбираемо, фигурите и таблиците са добре направени. Справката за приносите добре представя получените резултати. Авторефератът, написан на 42 страници, отразява коректно съдържанието на дисертацията. Допуснати са малък брой грешки, например, двойно членуване на някои места – "симулираната системата" на стр. 17, "новите параметрите" на стр. 29. По материали от дисертационната работа са публикувани 5 статии, 3 от които са в списания и сборници, реферирани в Web of Science, с общ IF около 2.7, и 2 са в сборници от конференции. В една от публикациите в научни журналы (№3) двама от съавторите са представени като P. Petkov, което е можело да се избегне. Една статия е изпратена за печат. В 3 от статиите Лилкова е първи автор. Приложен е и списък с 9 участия в конференции.

В заключение, посредством компютърни симулации, основани на методите на молекулната динамика, в дисертационната работа са получени интересни нови резултати относно влиянието на заместванията на лизиновите остатъци в позиции 86-88 върху стабилността на съответния α -спирален участък в молекулата на hIFN- γ , както и ред методични резултати при моделирането на hIFN- γ и взаимодействията му с други макромолекули. Авторката на дисертацията очевидно притежава добри професионални познания в областта на компютърните симулации на биополимери. Считаю, че по отношение на научни приноси и публикации тази дисертация изпълнява необходимите изисквания, и предлагам на уважаемото жури да присъди на Елена Боянова Лилкова исканата образователна и научна степен "доктор".

14 септември 2015 г.

Рецензент: *Б. Тенчов*

(академик Борис Тенчов)