

СТАНОВИЩЕ

от д-р Петър Антонов Антонов, дбн,
Катедра по медицинска физика и биофизика, МУ- София,
пенсионер, член на научно жури за защита на дисертационен
труд съгласно заповед № 38-502/23.07.2015 г. от ректора на
Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

Относно: придобиване на образователната и научна степен
„доктор” в професионално направление 4.1 Физически науки, научна
специалност с шифър 01.03.19 (Физика на атомите и молекулите).

Тема: „Изследване на човешки интерферон-гама чрез молекулно-
динамични симулации”

Автор: Елена Боянова Лилкова

Научен ръководител: доц., д-р Леандър Борисов Литов, Физически
факултет на СУ .

Представеният дисертационният труд на Лилкова е модерно,
интердисциплинарно по своя характер изследване, планирано и
изпълнено върху сложни информационни и биологични системи.
Използвани са молекулно моделиране, компютърни симулации и
математични изчисления, водещи до предвиждане на свойства и
процеси, както и биологична активност на субстанции. Този
теоритичен подход, известен още като *in silico*, в конкретния случай
е приложен към молекулата на интерферон-гама, свързането и с
нейния извънклетъчен рецептор и ролята на някои лиганди при тези
взаимодействия. Друг акцент в дисертацията е поставен върху
моделни проучвания на мутантни форми на интерферона, които
инхибират активността му на рецепторно ниво или при взаимодей-
ствие с глюкозамингликаните хепарин и хепарин сулфат.

Изборът на интерферон-гама като основен изследователски обект
за математично моделиране определя дисертационната тема като
актуална и значима. Тази оценка се основава на факта, че
абнормената продукция на интерферон-гама е ключов фактор в
етиопатогенезата на заболявания като мултиплена склероза,
алопеция ареата, увеит и миастения гравис.

Доколкото ми е известно, у нас през последните десет години това е
втората *in silico* дисертация с важни биомолекули, планирана и
реализирана на високо професионално ниво. За това е допринесло
сътрудничеството на дисертантката с ИМБ при БАН. От там и е

предоставена информация за мутантни форми на интерферон - гама и как абнормената му продукция може да се блокира чрез използването на негови биологично-неактивни структурни аналози със запазен афинитет към клетъчния му рецептор. Такива структурни аналози могат да бъдат рекомбинантни скъсени или специфично мутирани форми на интерферон-гама .

Целите и задачите на дисертацията, както и нейната структурата, са ясно и добре представени в частта въведение. От разделите, които имат обзорен характер, се остава с приятното впечатление от това как физичката Лилкова с професионална компетентност борави със сложен математично-информационен апарат и наред с това отлично е усвоила и използва биохимични и молекулярно-биологични термини и понятия, касаещи свойствата и взаимодействията на биомолекули.

Приносите на дисертационния труд са адекватни на поставената цел и защитени с убедителни доказателства. Основните научни постижения могат да се резюмират както следва : създаден е физичен модел на човешки интерферон-гама и неговите извънклетъчни рецептори, с помощта на който са изследвани процесите и механизмите на свързване в комплекс; разработени са модел и методология за виртуално мутиране и *in silico* предсказване на стабилността на мутантни форми на интерферон чрез молекулно-динамични и метадинамични симулации; на тази основа са селектирани 12 от 100 мутантни форми на човешки интерферон-гама, които запазват локалната структура на алфа-спирала E и показват близка или по-голяма стабилност на вторичната структура на мутираната област от нативната форма на протеина; чрез *in silico* подхода е предсказана „критична роля” на глюкозамин-гликаните хепарин и хепарин сулфат при свързването на интерферон- гама с неговите рецептори. Оригинални резултати се съдържат и във формулираните от Лилкова приноси, отнасящи се до оптимизиране на определени взаимодействия и симулационни протоколи.

Авторката на дисертацията е редовен докторант в катедра “Атомна физика” на Физически факултет на СУ. Представените документи по процедурата са прецизно подготвени и отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника към него на СУ.

Авторефератът отразява адекватно съдържанието на дисертацията.

Във връзка с дисертацията Лилкова има три публикации, две от които са в списания с ИФ (0.622 и 2.069). Резултати от дисертацията са публикувани и в сборници от 2 конференции. Имам основания да приема, че в двете статии от 2012 година с ИФ (BBE и SAMWA) Лилкова имам водещ принос, а в тази от 2010 г. приносът и бих го определял като съществен. В отделен списък са документирани 10 доклада на конференции и една изпратена статия, в които Лилкова е водеща или на второ място.

Накрая искам да отбележа, че дисертацията на Лилкова би могло да се регистрира и като специалност „биофизика”, защото по същество напълно се вписва в съвременната дефиниция за предмета на тази наука.

Заключение: Обсъжданият дисертационният труд е теоретична разработка с прилагане на физико-математично моделиране на биомолекули и взаимодействия, приложени към проучване на важен медико-биологичен проблем. По съдържание, наукометрични критерии и приноси той напълно отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника на СУ. Въз основа на изложеното по-горе, изразявам своето **положително становище** по този труд и убедено препоръчвам на научното жури при Физическия факултет на СУ **да присъди на Елена Боянова Лилкова образователната и научна степен „доктор”** .

13.09.2015 г.

Член на научното жури :

/ П. Антонов /