

СТАНОВИЩЕ

върху дисертационния труд на Николай Ангелович Тошев за присъждане на образователната и научна степен „Доктор” по професионално направление 4.2. Химически науки (Теоретична химия) на тема „Теоретично изследване на факторите, управляващи процесите на свързване и селективност на инхибитори на хистон деацетилазата”

от доц. д-р Галя Костова Маджарова

Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски”

Дисертационният труд на Николай Тошев съдържа 87 страници, като включва 20 таблици и 31 фигури. Цитирани са 141 литературни източника. Резултати от проведените изследвания са публикувани в две излезли от печат статии: Journal of Molecular Modeling (IF = 1.335) и Bulgarian Chemical Communications. (IF = 0.24), като за първата публикация са забелязани три цитата. Още една работа е изпратена в списание Journal of Physical Organic Chemistry и е в процес на публикуване. Части от резултатите в дисертацията са докладвани на 8 международни и национални конференции и семинари.

Проведените изследвания в дисертационния труд са в областта на изчислителната химия. С помощта на методите на квантовата химия са изследвани основните фактори отговорни за свързване и селективност на хидроксамовите киселини към активния център на ензима хистон деацетилаза 8 (HDAC8). Анализирани са стабилността на различните възможни структурни и пространствени изомери на SAHA и нейните S и Se аналози. Систематично е проследена възможността за координиране на двувалентните йони Zn^{2+} , Fe^{2+} и Mg^{2+} и е пресметнат афинитетът им към серия от изследваните инхибитори. Проследено е взаимодействието на структурноподобни на SAHA хидроксамови киселини с активния център на ензима.

Дисертационният труд на докторант Николай Тошев предлага обяснение на молекулно ниво на ключови взаимодействия определящи ефективността на нови инхибитори на ензима хистон деацетилаза 8.

Доказателство за актуалността на изследваните въпроси са забелязаните цитати на една от публикуваните работи.

Дисертацията е написана ясно и личи задълбочено познаване на изследваната материя. Извършено е системно моделиране на изследваните обекти и са открити факторите отговорни за свързване и селективност към активния център на HDAC8. Предложен е фармакофорен модел на инхибитора. Докторант Тошев е овладял техниките на изчислителната химия. Анализът на резултатите е изчерпателен, а направените изводи са полезни за дизайна на нови лекарства и модифицирането на съществуващи инхибитори на хистон деацетилазата.

Във връзка с представените резултати имам следната техническа забележка: в дисертацията не е посочено, че анализът на резултатите от втората част на дисертацията е използвана електронната енергия на системата.

Заклучение:

Дисертационният труд на Николай Тошев показва, че кандидатът притежава задълбочени знания в областта на теоретичната химия и способности за самостоятелни научни изследвания.

Авторефератът правилно отразява основните резултати и заключения на дисертационния труд.

Дисертацията на докторант Николай Тошев отговаря по обем и качество на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в Софийския университет „Св. Кл. Охридски“.

Изложеното по-горе ми дава основание да дам без колебание положителна оценка на дисертационния труд и убедено да предложа на почитаемото научно жури да присъди на Николай Ангелович Тошев образователната и научна степен „доктор“ в професионално направление 4.2. Химически науки (Теоретична химия).

София, 18.06.2021 г.

Подпис:

(доц. д-р Галя Маджарова)