

Становище

върху дисертацията на докторант Николай Ангелов Тошев на тема
„Теоретично изследване на факторите, управляващи процесите на свързване и
селективност на инхибитори на хистон деацетилазата“ от проф. д-р Борис Симеонов

Гълъбов

Дисертационният труд на докт. Николай Тошев, изработен под научното ръководство на проф. д-р Тодор Дудев и доц. Д-р Диана Чешмеджиева, е базиран върху три научни публикации в списания с импакт фактор, две от които в авторитетни международни списания. Налице са няколко цитирания върху трудовете, публикувани в периода 2018 – 2020 година. Дисертацията е написана на 87 стандартни страници, цитирани са 141 литературни източника. Дисертантът е получил наградата на Съюза на химиците в България през 2018 г. за най-добра дипломна работа. Материали от дисертацията са представени на осем научни форума в България и Русия. Авторефератът точно отразява съдържанието на дисертационния труд.

Целта и задачите на изследванията в дисертацията са дефинирани ясно и точно. Чрез компютърно моделиране при използване на квантово-механични методи да се проучат редица фактори, от които зависят процесите на свързване и селективността на инхибитори на хистондеацетилазата, важен процес при лечение на някои онкологични заболявания. Проучванията са фокусирани върху взаимодействието на утвърденото лекарствено средство SAHA (субероиланилид хидроксамова киселина) както и на негови модифицирани със сяра и селен аналози с ензима HDAC8.

Литературният обзор представя един критичен анализ на наличните литературни данни по отношение на структурните особености на SAHA и негови аналози, особено тези, от които зависи свързването с съответния рецептор в ензима HDAC8. Чрез подходящи теоретични пресмятания с метода B3LYP/6-311++G(d,p) са определени основни структурни характеристики, които могат да влияят на взаимодействията с ензимния рецептор. Прави много добро впечатление осъщественото калибриране и валидиране на използваните теоретичните методи чрез сравнение с налични експериментални структурни данни за тези молекули. Анализът е основан преди всичко върху термохимични съотношения между начални нехелатирани форми на биологично активните молекули и съответните метални комплекси. Формирането на метални хелатни форми протича чрез заместване на водород с метал при различните тавтомерни

форми. Заместването на водород с метал е добре позната и изучена химическа реакция. Полезна информация за тези процеси може да се получи по теоретичен път чрез пресмятане на съответните потенциално-енергетични повърхности (PES) за проучваните заместителни реакции и определяне на енергетичните им бариери. Термохимията не винаги съответства на бариерите на съответните процеси.

Значителен интерес представляват проучванията в изпълнение на втората основна задача на дисертацията: охарактеризиране чрез теоретично моделиране на факторите влияещи върху процесите на свързване на хидроксамовите киселини към активния център на HDAC8 и селективността при тези взаимодействия. Проучено и влиянието върху свързването на разнообразни производни и аналози на SAHA към активния център на ензима. Трябва да се отбележи, че при моделирането на свързването на SAHA към ензимния център е използвана експериментална геометрия на комплекса, получена чрез рентгенографска дифракция. Приложени са серия от оправдани опростявания, за да се получи реалистична за кватовохимични пресмятания структура. Върху подбрения модел са проведени значителен брой изчисления, показващи едно много задълбочено познаване на механизмите на взаимодействие лиганд-активен център на ензима. Това е позволило да се получат убедителни заключения по отношение на факторите, влияещи на ефективността на взаимодействие. Получените резултати имат не само теоретично значение за механизма на лекарствено действие, но и предоставят насоки за евентуално синтезиране на нови активни продукти с повишен ефект.

Дисертацията е написана с много добър език и стил и получените научни резултати са представени убедително. Въз основа на гореизложеното предлагам да уважаемото Жури да присъди научната и образователна степен „ доктор“ в областта на химическите науки на докт. Николай Ангелов Тошев.

Изготвил становището:

/проф. дхн Борис Гълъбов/

14.06-2021 г.