

## СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Румен Цеков, Катедра по физикохимия,  
върху дисертацията „Изследване проникването на пептид-  
лекарствен комплекс през моделни клетъчни мембрани“  
представена от редовен докторант Николета Георгиева Иванова  
за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”

Предложеният дисертационен труд съдържа 138 машинописни страници, изложението е организирано в 10 раздела, като в последните два са резюмирани основните резултати и приноси в дисертацията. В рамките на този обем влизат 49 уравнения, 56 оригинални фигури и 6 таблици, както и списък от 249 литературни източника, цитирани в дисертацията. Авторефератът на дисертационния труд е оформен добре, съдържа 52 машинописни страници и отразява правилно важните акценти на дисертацията.

В направеното въведение авторът успява да убеди читателя в актуалността на проблема, свързан с начина на проникване на пептид-лекарствени комплекси през клетъчните мембрани. За **актуалността на тази тематика** е достатъчно да се обърне внимание на нейното присъствие в литературата през последните години. Дори от частния литературен списък на настоящия дисертационен труд се вижда, че повече от половината от цитираните заглавия са на работи от XXI век. Така критерият за отразяване на съвременното състояние на проблемите е покрит в пълен обем. Тематиката е изключително актуална и за нашия Факултет, който се трансформира от химически във Факултет по химия и фармация.

За **адекватността на методиката** може да се прецени от части 3 и 4 на дисертацията, където подробно са развити теоретични ММ и МД модели за симулиране проникването на пептид-лекарствени комплекси през моделна клетъчна мембрана. Развит е и оригинален метод за скалиране на налягането като е отчетено и влиянието на периодичните гранични условия. За **достоверността на резултатите** може да се съди от направените количествени пресметания с развития теоретичен модел в следващите няколко раздела на дисертацията. Пресметнати са редица важни разпределения като профил на плътността, плътност на заряда, параметър на порядък, както и радиално-разпределителна функция. С тяхна помощ са изчислени важни физикохимични параметри като електростатичен потенциал, средна площ на молекула и латерален дифузионен коефициент. Използвани са също така и съвременни анализи на резултатите с клетки на Вороной и карти на Рамачандран.

**Научните приноси** (НП) в дисертацията могат да се определят най-общо като развитие и валидиране на изчислителен модел, описващ проникването на лекарствен комплекс през моделна липидна мембрана. Определено е поведението на смесени липидни бислоеве в слабо изследвана точка от р-Т фазовата диаграма, като са подчертани разлики спрямо еднокомпонентен липиден модел (НП1). Съставен е модел на смесен липиден бислой с хомогенно разпределение на молекулите и е показано влиянието на неговия състав за навлизането на лекарствения комплекс в мембраната (НП2). Открит и обяснен е flip-flop ефект на отрицателно заредени липидни молекули между двата монослоя на мембраната, които не е бил наблюдаван досега поради липсата на толкова продължителни симулации. Той е съпроводен с фазов преход на втвърдяване на мембраната при полуизотропен метод за скалиране на налягането. Това силно затрудняване на процеса на навлизане на комплекса и води до заключението, че наличието на точно подредено състояние на мембраната е много важно за процеса на транспорт (НП3). Получена е информация за механизма на навлизане на пептид-лекарствения комплекс в клетъчната мембрана и е дадена оценка за енергетичните бариери и характеристичния времеви константи, от които да се определи продължителността на такъв транспортен процес (НП4). Проведена е атомистична МД симулация с продължителност от 3  $\mu$ s, каквато не е получавана до момента (НП5).

**Наукометрични данни:** Представеният докторски труд е изграден върху 5 научни работи, които директно са свързани с темата на дисертацията. Една от тях са публикувана в Chemistry: Bulgarian Journal of Science Education, а втора е изпратена за печат в J. Comput. Chem. Останалите 3 работи са в процес на подготовка за изпращане за публикуване. Докторантът е автор и на други 2 работи третиращи макроскопски ламинарни структури, които, макар и публикувани по време на редовната докторантура, излизат извън микроскопския фокус на дисертацията. Приносът на кандидата в представените резултати може да се прецени по първото място на Николета Иванова във всички научни работи. Материалите от дисертацията са докладвани на 5 научни конференции и симпозиуми: 1 международна и 4 национални. Резултати извън дисертацията са докладвани на 1 международен семинар и 1 национална конференция.

**Заклучение:**

Въз основа на гореизложеното убедено препоръчвам на Уважаемото Жури да присъди на Николета Георгиева Иванова научната степен “Доктор”.

София, 8 септември 2017 г.

Подпис: