

СТАНОВИЩЕ

на дисертационен труд

за придобиване на образователната и научна степен „доктор”

в професионално направление 4.1 Физически науки, научна специалност 01.06.08 Био-

физика,

по процедура за защита във Физически факултет (ФзФ)

на Софийски университет „Св. Климент Охридски“ (СУ)

Рецензията е изготвена от: **проф. дфзн Леандър Борисов Литов, СУ „Кл. Охридски“**, в качеството му на член на научното жури съгласно Заповед № .РД 38-661 /16.12.2022 г. на Ректора на Софийския университет.

Тема на дисертационния труд: “Разработване на физически модели на имуноактивни молекули”

Автор на дисертационния труд: Елисавета Любомирова Миладинова

I. Общо описание на представените материали

1. Данни за представените документи

Кандидатът е представил дисертационен труд и Автореферат, автобиография, пълен текст на статиите, в които са публикувани резултатите изложени в дисертацията, протокол за проверка на оригиналността на дисертационния труд, становище във връзка с процедурата за предотвратяване на плагиатство в дисертационния труд и заповед за разширяване на състава на катедрения съвет.

Представените по защитата документи от кандидата съответстват на изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и [Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“](#) (ПУРПНСЗАДСУ).

2. Данни за кандидата

Елисавета Миладинова е родена на 23 ноември 1983 г.. Има бакалавърска степен по биология и химия придобита в Биологическия факултет на Софийския университет "Св. Климент Охридски" и магистърска степен по медицинска химия придобита в Химическия факултет на същия университет. От 2009 до 2012 година е работила в Институт по молекулярна биология на БАН, където се е занимавала със синтез и анализ на биологично активни пептиди. През юли

2014 година беше зачислена за редовен докторант във Физическия факултет на Софийски университет по научната специалност "Биофизика". Основната част от резултатите включени в дисертацията се получени през този период. През 2018 година е отчислена с право на защита.

3. Обща характеристика на научните постижения на кандидата

Дисертационният труд на кандидатката е посветен на изучаване на свойствата на биологично активни молекули с помощта на компютърни модели. Такъв подход позволява относително лесно да бъдат изучавани свойствата на определени молекули и техните взаимодействия без да е необходимо провеждането на сложни и скъпо струващи експериментални изследвания. Нещо повече, тези модели дават информация за изследваните процеси, която по принцип не е достъпна експериментално. При разработването на нови лекарствени препарати, построяването на такива модели е задължителна стъпка за изясняване на атомно и молекулно ниво на механизма на взаимодействие на биологично активните молекули, начинът на свързване, местата на свързване и ефектът от тези взаимодействия. В дисертационния труд са включени изследванията свързани с механизма на взаимодействие на един от важните хормони в човешкия организъм - окситоцин с неговия G- рецептор, както и изследване и изясняване на механизма на свързване на цитокина IFN γ с рецептора му IFN γ R1. В първия случай задачата на изследването е да се определят точните места на свързване на цитокина в рецептора му с цел в следствие да бъдат намерени високо селективни лиганди, които могат да блокират рецепторите на окситоцина в гладката мускулатура на матката. Това е необходимо стъпка за разработване на лекарства, които биха могли да предотвратят преждевременно раждане. IFN γ играе важна роля в имунната защита на организма, участва активно в развитието на възпалителни процеси и е свързан също така с ред автоимунни заболявания. За да бъдат разработени лекарствени препарати, които могат да подтиснат неговата биологична активност е необходимо прецизно познаване на механизма на свързване на тази молекула с нейните рецептори върху клетъчната повърхност. В частност е необходимо да се изясни ролята на C - края на цитокина при взаимодействието му с неговия рецептор и да бъде изследвана ролята на гликозаминогликана хепаран сулфат в този процес. За решаване на поставените задачи са построени на атомно ниво модели на окситоцин и IFN γ и техните рецептори и с помощта на молекулно динамични симулации са изследвали техните взаимодействия.

Проведените от Елисавета Миладинова изследвания са описани на 137 страници, включващи и една таблица и 58 фигури. Дисертацията се състои от списък на съкращенията, увод, шест глави и заключение. Библиографичната справка включва 184 източника. Дисертацията е написана на добър български език. Изложението е стегнато и ясно. Като цяло оформлението е добро. Научните приноси са формулирани ясно, но твърде детайлно. Допуснатите неточности на някои места в текста на дисертацията не променят стойността на изследването.

Авторефератът отразява коректно съдържанието на дисертацията.

Изложените в дисертацията резултати са публикувани в три научни статии, съответно в *Journal of computational chemistry and molecular modelling* -2 и *International journal of molecular sciences* -1. Последната статия попада в категория Q1. Докторантката е докладвала резултатите си и на три международни конференции. Абстрактите на тези доклади са публикувани в съответните материали на конференциите. Във всички публикации Е. Миладинова е първи автор. Това ми дава основание да направя извода, че научните публикации, включени в дисертационния труд отговарят на минималните национални изисквания (по чл. 2б, ал. 2 и 3 на ЗРАСРБ) и съответно на допълнителните изисквания на СУ „Св. Климент Охридски“ за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ в съответната научната област и професионално направление.

От предоставените справки към материалите за защита се вижда, че няма доказано по законоустановения ред плагиатство в представените дисертационен труд и Автореферат.

4. Анализ на научните и научно-приложните постижения на кандидата съдържащи се в материалите за участие в конкурса

Изграден е компютърен модел на хормона окситоцин като е показано, че за стабилизиране на молекулата е необходимо тя да е свързана с двувалентен йон на Zn^{2+} . Разработен е и модел на G - рецептора на окситоцина. Рецепторът е вграден в мембрана представляваща модел на мембраната на клетките на гладката мускулатура на матката. С помощта на молекулно динамични симулации е изследвано свързването на молекулата на окситоцина с вградения в мембраната рецептор. Определени са местата на свързване на окситоцина с неговия рецептор. Показано е, че взаимодействието хормон рецептор води до частично разгъване на част от трансмембранните спирали на рецептора и до стабилизиране на спиралната структура на E(D)RY мотива разположен във вътрешно клетъчната част на рецептора. Въз основа на наблюдаваните изменения в рецептора е изказана хипотеза, че изместването на E(D)RY мотива води до отделянето на свързаният към рецептора G протеин и съответно стартира последващия вътрешно клетъчен процес.

Изграден е модел на взаимодействието на IFN γ с неговия извън клетъчен рецептор IFN γ R1, с който е изследвана ролята на C- края на IFN γ . Показано е, че при това свързване ключова роля има въглехидратът хепаран сулфат, който е експресиран в големи количества върху повърхността на клетките. Той обезпечава правилното позициониране на глобуларната част на цитокина в неговия рецептор чрез електростатично взаимодействие с C-края на молекулата на интерферона.

Представените в дисертацията научни резултати могат да бъдат класифицирани като обогатяване на съществуващи знания с цел приложение на научни постижения в практиката.

Както отбелязахме вече, докторантката е първи автор в публикациите въз основа, на които е подготвена дисертацията. Този факт указва, че тя има съществен принос в тяхното получаване.

5. Критични бележки и препоръки

Нямам съществени забележки към дисертацията и автореферата.

6. Лични впечатления за кандидата

Познавам Елисавета от 2014 година когато беше зачислена като редовен докторант към катедра Атомна физика на СУ. По време на работата върху дисертацията тя усвои сложен апарат за изграждане на компютърни модели на атомно ниво на сложни биологични молекули, както и съответните методи за симулация на техните взаимодействия. Докторантката придоби успешно необходимите умения за работа в unix среда и провеждане на високопроизводителни паралелни изчисления. Като цяло проведените от нея изследвания предполагат задълбочени познания в областта на химията, биологията, физиката и информационните технологии. Елисавета отлично работи с литературата, проявява задълбочен интерес към изследванията, които извършва и изключително упоритост в тяхната реализация. Тази упоритост е съществена нейна черта, която за съжаление не винаги ѝ помага. Определени черти от характера и пречат на добрата комуникация, когато изследванията се провеждат от по-широк колектив. Притежава добри умения за представяне на резултатите.

7. Заключение

След като се запознах с представените дисертационен труд, Автореферат и другите материали, и въз основа на направения анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научни и научно-приложни приноси, **потвърждавам**, че научните постижения отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за приложението му и съответния Правилник на СУ „Св. Климент Охридски“ за **придобиване на образователната и научна степен „доктор“**. В частност кандидатът удовлетворява минималните национални изисквания в професионалното направление и не е установено плагиатство в представените по конкурса дисертационен труд, Автореферат и научни трудове.

Давам своята **положителна** оценка на дисертационния труд.

II. ОБЩО ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на гореизложеното, **препоръчвам** на научното жури да присъди **образователната и научна степен „доктор“** в професионално направление **4.1 Физически науки, научна специалност 01.06.08 Биофизика** на Елисавета Любомирова Миладинова.

10 март 2023 г.

Изготвил рецензията: 

Проф. дфзн Леандър Литов