

СТАНОВИЩЕ

от проф. дхн **Ирини Дойчинова**,

Фармацевтичен факултет, Медицински университет - София

ОТНОСНО: дисертационния труд на **Гергана Пламенова Гочева**, редовен докторант към катедра „Физикохимия”, Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“ на тема: „Моделиране на насочването на лекарствени комплекси към клетъчни рецептори” за присъждане на образователна и научна степен „доктор” в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма „Теоретична химия – Квантова химия“

Дисертационният труд на Гергана Гочева е областта на изчислителната химия и е насочен към *in silico* моделиране на механизма и взаимодействията между лекарствена молекула, включена в лекарство-доставяща система (ЛДС) и биологична макромолекула, инкорпорирана в клетъчна мембрана. Този тетрамерен комплекс е пример за таргетна терапия с малки молекули. Таргетната терапия е все още нова терапия и изследвания, водещи до разкриване на механизмите и взаимодействията между таргетни макромолекули и таргетиращи агенти са много актуални и полезни. Мечтата на Пол Ерлих за „магическия куршум“ (magic bullet), който поражда вредителя или болната клетка без да уврежда здравата тъкан, намира реализация в модерната таргетна терапия на онкологичните заболявания. Съвременните *in silico* методи за изследване на взаимодействията лиганд-рецептор на молекулно и субмолекулно ниво са бързи, надеждни и относително евтини. Те рационализират последващата експериментална работа, пестят време и ресурси, щадят околната среда. Ето защо те вече са рутинна практика в процеса на създаване и разработване на нови лекарства.

Дисертационният труд е написан на 182 страници. Съдържа 12 глави: увод, литературен обзор, изчислителни методи, резултати, отразени в 5 глави, заключение, приноси, списък на съкращенията, използвани в дисертацията, и литература. Онагледен е с 9 таблици и 65 фигури. Библиографията включва 276 заглавия.

Литературният обзор показва добро познаване на изследваните биологични обекти и механизми. Ясно обоснован е изборът на лигандите, рецептора, ЛДС и клетъчната мембрана. За всички обекти има експериментални данни за тяхната

структура, състав на мембраната, афинитет на лигандите към рецептора. Дефинираните цели още в увода на дисертацията звучат като задачи, необходими за изпълнението на основната цел – моделиране на механизма на доставяне на лекарствена молекула чрез ЛДС до клетъчен рецептор. Целта е много амбициозна, но е постигната с изключително задълбочен и обхвaten анализ на поведението на всички молекули, участващи в процеса.

Основният изчислителен метод е молекулна динамика (МД), но освен него в дисертацията са използвани и квантовохимични изчисления, конформационен анализ, клъстерен анализ.

Резултатите са отразени в 5 последователни глави. Първоначално се представят избраните моделни системи и изчислителния протокол, след което следват подробните анализи на насочващите лиганди, мембраната с вградения α -фолатен рецептор и ЛДС. Кинетиката на процесите на доставяне на лекарството до клетъчната мембрана е проследена в осма глава. Прави впечатление големият набор от измерими количествени параметри, използвани за охарактеризиране на движението на комплекса: еволюция на RMSD, минимални разстояния между лекарството, ЛДС и рецептора, контакти между рецептора, ЛДС и лекарството, наклон на рецептора, профили на масова плътност на различните компоненти в системата. Независимо, че при изследваната продължителност на симулацията ЛДС не се позиционира в свързващото място на рецептора, приносите на изследването са безспорни.

Позволявам си да формулирам приносите на дисертационния труд в три направления:

- научно-теоретични приноси – конструиран е нов модел на мембрана на ракова клетка с по-богат състав от досега публикуваните; за първи път е симулирано поведението на α -фолатен рецептор, инкорпориран в мембрана;
- методичен принос – изработен и апробиран е протокол за МД симулации на ЛДС за свързване с α -фолатен рецептор;
- научно-приложен принос – протоколът може да се използва за предварителен скрининг на нови ЛДС за свързване с α -фолатен рецептор.

Трудовете, свързани с дисертационния труд, са впечатляващи. Те включват 5 публикации, всичките от които в списания с IF, а именно:

<i>Molecular Pharmaceutics</i> , 2019, IF(2018) = 4,396	Q1
<i>Journal of Molecular Liquids</i> , 2019, IF(2018) = 4,561	Q1
<i>Journal of Molecular Graphics and Modelling</i> , 2019, IF(2018) = 1,863	Q2
<i>Chemical Physics</i> , 2019, IF(2018) = 1,822	Q3
<i>Journal of Chemical Theory and Computation</i> , in press, IF(2018) = 5,313	Q1

Три от трудовете са публикувани в списания от Q1, един – в Q2 и един – в Q3. При това най-интересните резултати от дисертацията (кинетиката на процеса на лекарствено доставяне) все още не са публикувани. Правят впечатление и многобройните участия на Гергана в научни форуми в страната и чужбина.

Тъй като успехът на един докторант основно зависи от качествата и уменията на научния му ръководител, не мога да не подчертая заслугите на проф. Анела Иванова и школата по МД, която тя изгражда през последните години. Не познавам лично Гургана Гочева и оценката ми за нейния дисертационен труд е напълно обективна. Работата ѝ не само покрива препоръчителните критерии на ФХФ за получаване на ОНС "Доктор", но и многократно ги надвишава.

Като препоръка за по-нататъшна работа бих посъветвала екипа да провери експериментално ефикасността на предлаганата ЛДС. Тя е лесно синтезируема и тестването ѝ върху подходящи туморни клетъчни линии е изпълнимо в България.

Давам **положителна оценка** на дисертационния труд на Гургана Гочева и като член на научното жури убедено предлагам на ФС на ФХФ да ѝ бъде присъдена научната и образователна степен „Доктор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма „Теоретична химия – Квантова химия“.

12.12.2019 г.
София

Рецензент:
(проф. Ирина Дойчинова)