

## Рецензия

на дисертацията на Николета Мирославова Кирчева

на тема „Теоретично изследване на механизма на терапевтично действие на абиогенния метален катион галий (III)“, представена за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в областта на химическите науки от проф. дхн Борис Симеонов Гълъбов

Дисертационният труд на Николета Кирчева е в областта на теоретичното моделиране на взаимодействията на метални йони при осъществяване на биохимични процеси в клетъчните системи. Една поредица от метални йони са ключови компоненти в структурата на голям брой белтъчни молекули и често играят важна роля в биологичните процеси в живите организми и човека. Изследванията в групата на научния ръководител на дисертанта проф. Тодор Дудев в областта на теоретично моделиране на биопроцеси с участие на метални йони са широко известни в научната литература и са публикувани в редица от най-престижните научни списания по химия. Дисертационният труд на Николета Кирчева продължава отличните традиции за задълбочено изучаване на биологичната роля на биогеенните метали, както и ролята и приложението на абиогенни метали като потенциални агенти за лечение на някои заболявания на човешкия организъм. Фокус на изследванията е абиогенния тривалетен галиев йон и фините механизми на неговото биологично действие като изместващ биогеенните ферийони в нативни белтъци. Литературният обзор представя изчерпателно данните за биологичното действие на Ga(III) и приложението му при лечение на някои заболявания. Подробно се дискутират и наличните резултати и изказани хипотези по отношение механизмите на действие на Ga(III) йоните. Отлично впечатление правят много добре структурираните и ясно дискутирани литературни данни за антитуморното и антибактериално действие на галиевите йони. Втората част на литературния обзор представя използваните теоретични методи. Намирам, че тази част също е полезно допълнение към литературния обзор и показва добрите познания на дисертанта върху методите за квантовохимични пресмятания, както и съдържащите с в тях приближения и ограничения. Тези познания са

особено важни при критичното прилагане на теоретични методи в специфичната област на моделиране на процеси в белтъчни системи и при описание на метални йони.

Научните цели на дисертацията включват компютърно моделиране на вътреклетъчни процеси с участието на галий (III), целещи получаването на научни данни за механизмите на процеси, свързани с двете главни практически приложения на галий (III) като противотуморен и антибактериален агент. Надеждността на получените резултати ще се определя от два главни фактора: на първо място –точността на избрания молекулен модел при отразяване на характера на взаимодействията на галиевите йони с активни зони в съответните биомолекули. Макар да са използвани значително опростени системи с участие на изолирани малки молекули /напр. оцетна киселина или фенол/ за моделиране на съответните аминокиселинни комплексобразуващи функционални групи, в проведените изчисления е отчетено внимателно взаимното разположение на тези групи в реалните белтъчни системи като са ползвани експериментални данни от Кеймбриджската база данни за протеинови структури. Освен това конформационната флексибилност на избраните модели позволява да се отчитат потенциалните структурни промени при замаяната на ферийоните с галий (III) и в резултат на ефектите на средата. Вторият много съществен фактор от значение за надеждността на получените резултати и направените изводи са избраните теоретични изчислителни методи. В това отношение е ползван досегашния опит на групата. Прилагани са методи на теорията на плътностния функционал, които са показали добра надеждност и предсказателна способност. Много важно е направеното потвърждение на избраните приближения чрез верификация с подходящи експериментални данни. По правило в пресмятанията са ползвани донякъде ограничени по размер базисни набори от атомни орбитали. Това се налага от сравнителни големия размер на проучваните системи. Развитието на компютърните технологии през последните години би позволило по принцип да се прилагат и по-широки базисни набори в пресмятанията. Едва ли може да се очаква влошаване на надеждността на теоретичните проучвания, ако се ползват по-широки и гъвкави базисни набори. Размерът на изучаваните системи вероятно позволява подобен подход. Например, при описание на системи, при

които водородното свързване играе съществена роля е добре да се ползват дифузни функции не само за тежките атоми, но и за водородните.

Проучваните взаимодействия са оценявани количествено чрез промяната в Гипсовите свободни енергии на съответните заместителни реакции. Охарактеризирани са коректно както структурните ефекти в съответните белтъчни центрове, така и влиянието на средата. Следва да се подчертае, че избраните подходи и методи за теоретично моделиране на процесите са проверени в редица предишни изследвания на групата на проф. Т. Дудев, както и че са валидирани спрямо експериментални данни за проучваните в дисертацията системи. Направените изводи са напълно обосновани.

Проучвани са сложни процеси в биологични системи, при които са налице многобройни фактори, които могат да окажат влияние върху взаимодействията. Проведените изследвания правят отлично впечатление с критичната оценка на тези фактори. Получената по теоретичен път информация дава много добра основа за по-нататъшни теоретични, а също така и експериментални проучвания върху приложението на галиеви йони като терепевтични агенти.

Дисертационният труд на Н. Кирчева очертава редица съществени научни резултати:

1. Установени са най-вероятните биорецептори за атака от галиевите йони: частично изложени към разтвора октаедрични ферикомплекси, свързани със значителен брой аминокиселинни остатъци. Охарактеризирана е зависимостта на свързващата способност на галиевите йони от рН на средата.
2. Подкрепена е с убедителни теоретични резултати една нова хипотеза в литературата по отношение на механизма на терепевтичното действие на галий (III) при лечение на ракови заболявания. По-специално е показано, че вероятен механизъм на противораковото действие е формирането на комплекси на галия със специфични структурни компоненти на нуклеотид дифосфати, като по този път се инактивира рибонуклеотид редуктазата. Ензимът се лишава от неговия субстрат, съответно се затруднява протичането на неблагоприятни процеси в клетките. Този механизъм на действие може да протича в допълнение

или успоредно с другия реакционен път, включващ заместване на ферийони в ензима с оксиредукционно инертните галиеви йони.

Цялостно, дисертацията на Николета Кирчева оставя отлични впечатления със задълбочения подход при моделиране и изучаването на механизмите на антибактериално и противотуморно действие на галий (III), критичното отношение към получаваните резултати, внимателния избор на изчислителни методи и обосноваване на направените изводи. Неслучайно основните резултати от изследванията са публикувани в две статии в J. Phys. Chem. B, едно от най-престижните научни списания за проучвания върху химични процеси в биосистеми. Общо по изследванията в дисертацията са публикувани четири научни статии. Доколкото разбирам, изпратената статия в Inorganic Chemistry (ACS) ще бъде приета за печат, тъй като е получила три положителни рецензии. Кирчева е представила и два доклада на международни научни конференции. Налице са седем цитирания върху първата публикация в J. Phys. Chem. B от 2016 г.

Всичко изложено по-горе ми дава основания да предложа с убеденост научното жури и Научният съвет на Факултета по химия и фармация да присъдят на Николета Мирославова Кирчева образователната и научна степен „Доктор“ в областта на химическите науки.

6.04.2020 г.

Рецензент:

Проф. дхн Борис Гълъбов