

## СТАНОВИЩЕ

от *Ивелина Мирчева Георгиева, доц. д-р, Институт по обща и неорганична химия -БАН*  
на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор”  
в област на висше образование **4. Природни науки, математика, информатика**  
професионално направление **4.2. Химически науки (Теоретична химия)**

Автор на дисертационния труд: **Николета Мирославова Кирчева** – редовен докторант в Катедра „Фармацевтична и приложна органична химия“, Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски”, научен ръководител: проф. дхн Тодор Минков Дудев.

Тема на дисертационния труд: **Теоретично изследване на механизма на терапевтично действие на абиогенния метален катион галий (III).**

**Предмет на рецензиране:** Със заповед № ВО 38-128/20.02.2020 г. на Ректора на СУ “Св. Климент Охридски” съм определена за член на жури по процедура за защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС “доктор”. Представеният от докторанта комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие със ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на СУ.

**Информация за докторанта.** Никоleta Кирчева завършва висшето си образование във ФХФ на СУ “Св. Климент Охридски” с бакалавърска степен по специалност “Химия” (през 2013 г.) и магистърска степен по специалност “Медицинска химия” (2015 г.). През 2017-2020 г. е редовен докторант в Катедра „Фармацевтична и приложна органична химия“ във ФХФ-СУ.

Дисертационният труд съдържа нови значими резултати от квантово-химични изчисления на моделни реагенти, реакции и термодинамични величини, които разкриват активните центрове в протеини, ензими и сидерофори за селективно свързване с абиогенен галиев катион директно или чрез заместване на биогенен фери катион ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Темата е актуална и е свързана с разработване на селективен подход за антитуморна и антибактериална терапия на основата на  $\text{Ga}^{3+}$ , който се намесва в биохимичните процеси и деактивира съответните клетки по специфични механизми, обект на теоретичното изследване в дисертацията. Надеждността на използваните методи, DFT/B3LYP/6-31+G(3d,p) и DFT/M06X/6-311++G(d,p), и моделите на солватирание, РСМ и SMD, за изчисляване на геометрични и термодинамични параметри на реакции с участие на  $\text{Ga}^{3+}$  при различна полярност на средата, както и на теоретичния подход на симулиране на реакциите при различно рН на средата, са потвърдени от налични експериментални структурни, термодинамични и биохимични данни. Систематично моделираните реакции и изчислените Гибсови свободни енергии осветляват възможните процеси на деактивиране на туморните клетки чрез заместване на  $\text{Fe}^{3+}$  с  $\text{Ga}^{3+}$  в активни центрове (карбоксилатни, фенолатни, имидазолони) на протеин, трансферин и рибонуклеотид редуктаза (РНР). Предсказани са най-вероятните механизми на антитуморно действие на галия: 1) при взаимодействие на  $\text{Ga}^{3+}$  със свободни центрове на трансферин, 2) чрез заместване на  $\text{Fe}^{3+}$  в окислената форма на РНР и инхибиране на ензима и 3) при свързване на  $\text{Ga}^{3+}$  с пурин-съдържащ нуклеотид и стабилизиране на  $\beta$ -монодентатни  $\text{Ga}^{3+}$ -гуанин дифосфатни комплекси. Оценено е влиянието на рН и диелектричната константа на средата, брой лиганди и вид на свързващата група за стабилизиране на изследваните  $\text{Ga}^{3+}$  комплекси. Потвърдена е хипотезата за антибактериалната активност на  $\text{Ga}^{3+}$  и с изчисления е показано, че при физиологични условия  $\text{Ga}^{3+}$  по-силно от  $\text{Fe}^{3+}$  взаимодейства с бактериални сидерофори (преацинетобактина). Предпочетените центрове за атака са фенолатни и хидроксаматни групи и основен фактор, благоприятстващ реакцията на

$Ga^{3+} \rightarrow Fe^{3+}$  заместване са координираните две и повече групи на сидерофорите към металния йон. Обемът, съдържанието и структурата на дисертационния труд са в съгласие с изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на СУ. Дисертационният труд е оформен на 97 страници, включва 36 фигури, 4 таблици и литература с цитирани 144 източника. Отлично впечатление правят прецизният научен стил, изчерпателността при представяне на DFT изчисленията, анализът на получените резултати и умелото им използване за оценка на механизма на терапевтична активност на  $Ga^{3+}$ . Изследванията са проведени на високо научно ниво и са обобщени в 3 научни статии: две в *Journal of Physical Chemistry B* (Q1, Scopus, IF ~ 3) и *Bulgarian Chemical Communications* (Q4, Scopus), с което препоръчителните критерии на ФХФ-СУ за придобиване на ОНС “доктор” са изпълнени. Четвърта статия е подготвена и изпратена за печат. В три от статиите докторантката е на първо място и е свидетелство за основен изследователски принос. Първата публикация има 7 цитирания, което показва интереса към теоретичните изследвания. Резултатите са представени на 6 национални и 2 международни конференции и школи с устен доклад или постерно участие. Допълнителна компетентност докторантката е натрупала с участието си в 4 проекта, единият по тема на дисертацията. Съдържанието на автореферата в 50 страници отразява достоверно целите, задачите, основните резултати и изводите в дисертационния труд.

*Коментар:* В дисертацията е отбелязано, че  $Fe^{3+}$  е с електронна конфигурация  $[Ar]3d^5$  с несдвоени d-електрони и е направено сравнение между йонни радиуси на галиеви и високоспинови феро-комплекси. Не е посочено изрично в какво спиново състояние (от възможни три) е  $Fe^{3+}$  в моделните комплекси и хидрати. Намирам за нетипично използването на термина „сайт“ на български език.

**Заключение:** Докторантката притежава задълбочени познания в областта на теоретичната химия и компетентно прилага методи и изчислителен протокол за моделиране на реакции на метални комплекси с биомолекули, близки до експерименталните процеси. Дисертационният труд има интердисциплинарен характер, съдържа научни резултати, които представляват оригинален принос в областта на теоретичната химия с отношение към биокоординационната и медицинска химия. Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, постигнатите резултати и приноси представени в дисертационния труд и гласувам с “да” за присъждане на образователната и научна степен “доктор” на **Николета Кирчева** в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки (Теоретична химия).

08.04.2020 г.  
гр. София

Изготвил:  
доц. д-р Ивелина Георгиева  
(член на жури)