

СТАНОВИЩЕ

по дисертацията на **Николай Ангелович Тошев**
на тема „Теоретично изследване на факторите, управляващи процесите на свързване и селективност на инхибитори на хистон деацетилазата“,
представена за присъждане на образователната и научна степен
„Доктор“ в професионално направление 4.2. Химически науки (Теоретична химия)
от проф. дхн **Тодор Минков Дудев**,
Факултет по химия и фармация на СУ “Св. Климент Охридски”,
научен съръководител на докторанта

Дисертационният труд на докторант Николай Тошев е посветен на изследвания върху физико-химичните отнасяния на широка гама от хидроксамови киселини – инхибитори на хистон деацетилазата – във връзка с тяхното приложение в антираковата терапия. С методите на квантовата химия е проведен задълбочен анализ на конформационното състояние и комплексообразуващите свойства на най-изявения представител на групата инхибитори, SAHA (субероиланилид хидроксамова киселина), и, за пръв път, негови сяра- и селен-съдържащи аналози. Изведени са важни закономерности относно процесите на тавтомерия, депротониране и метално свързване на горепосочените съединения и са направени аргументирани предложения за използването на сяра- и селен-съдържащите аналози на SAHA като инхибитори на хистон деацетилазата с повишен афинитет към ензимния център. От особен интерес са резултатите от моделните изследвания на взаимодействията между широк клас от инхибитори (хидроксамови киселини с вариращи структурни характеристики на базата на SAHA) и ензима HDAC8, който е свръхекспресиран в туморните клетки. Систематично е изследвано, на атомно ниво, влиянието на редица фактори, като дължината на линкерната верига, вида на свързващата единица, модифицирането на крайната група, липсата и/или наличието на линкер върху афинитета/селективността на инхибиторните молекули към ензима-мишена. Установено е, също за пръв път, наличието на серия „ключови“ и „допълнителни“ взаимодействия, които оказват съществено влияние върху афинитета/селективността на хидроксамовата киселина към активния център на HDAC8. Определена е и ролята на аминокиселинните остатъци, изграждащи ензимния джоб, в процеса на разпознаване между ензима и инхибиторната

молекула. Изведените зависимости имат потенциала да бъдат използвани като ръководни принципи при дизайна на нови антитуморни средства от изследвания клас с подобрени характеристики. Изследванията на докторант Тошев са проведени на много високо научно ниво и могат да се охарактеризират като новости в научното дирене.

Приносите на докторанта за постигнатите резултати са неоспорими. Притежава дълбоки познания в областта на химията, биохимията и фармацията, което, в съчетание с усвоените умения за използване на квантово-химични изчислителни пакети, му позволи да навлезе в дълбочина в изследваните проблеми и успешно да реши поставените задачи. Работеше неуморно и ентузиазирано през цялото време. Притежава самостоятелност и иновативно мислене и способност да генерира нови идеи. Изгради ясен и критичен поглед при анализиране на научните проблеми. Отлично се справя с оформяне и представяне на получените резултати.

В заключение считам, че Николай Тошев е един изграден и обещаващ млад изследовател, който притежава необходимите знания, опит и потенциал за да се справи успешно в бъдещата си научно-изследователска дейност. Представените за защита материали покриват всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав на РБ и Правилника за неговото прилагане. Изпълнени са и препоръчителните критерии за получаване на ОНС „доктор“ на Факултета по химия и фармация на СУ „Св. Кл. Охридски“. Въз основа на това и на всичко казано по-горе препоръчвам убедено на уважаемото научно жури да присъди на Николай Ангелович Тошев образователната и научна степен „доктор“.

16.06.2021 г.

Подпис:

(проф. дхн Годор Дудев)