

СТАНОВИЩЕ

по дисертация на тема „Изследване проникването на пептид-лекарствен комплекс през моделни клетъчни мембрани”

на **Николета Георгиева Иванова**

докторант в професионално направление 4.2 Химически науки, Теоретична химия

от доц. д-р **Анела Николова Иванова**

СУ „Св. Климент Охридски”, Факултет по химия и фармация, научен ръководител на докторанта

Представената за защита дисертация разглежда с метода на класическата атомистична молекулна динамика (МД) процеса на навлизане на пептид-лекарствен комплекс през моделни клетъчни мембрани. Целта е изясняване на молекулно ниво на механизма на транспорт през липидни бислоеве на потенциален компонент от по-сложна система за доставка на лекарства и факторите, от които зависи скоростта и начина на транслокация.

В рамките на работата по дисертацията се наложи разработване на изчислителен протокол за описание на преминаването на комплекса, който да възпроизвежда коректно експериментални структурни и термодинамични свойства и да позволява проследяване на транспорта на молекулата през липидния бислои, тъй като препоръчаните в литературата параметри за симулации на бислоеве се оказаха неприложими. Докторантката преодоля успешно този сериозен проблем и успя да достигне до значими научни резултати. Използвайки разработената изчислителна схема е открито същественото значение на смесения липиден състав на мембраната за процеса на преминаване. Също така е потвърдена ключовата роля на наличието на електростатичен градиент в нормално на бислоя направление. За пръв път е проведена атомистична МД симулация с дължина 3 μ s, която позволи наблюдаване на дълговременни явления – спонтанен flip-flop на липидни молекули между двата монослоя и нежелан структурен преход на липидите към твърдо състояние при полуизотропно скалиране на налягането. Основен резултат от изследването на докторантката е оценката на енергетичните бариери, които комплексът трябва да преодолее, за да премине през мембраната, и на факторите, които им влияят. Предложен е постъпков механизъм на навлизане на комплекса в бислоя чрез постепенно отдръпване и следващо по-дълбоко проникване. Резултатите, получени в рамките на дисертацията, разкриват както нови елементи в поведението на липидни бислоеве на микроноиво, така и информация за преноса на биоактивния комплекс, която може да се използва за оптимизиране на поведението му в рамките на системи за доставка на лекарства.

Всички пресмятания в дисертацията са лично дело на докторантката. За успешно изпълнение на поставените изследователски задачи тя усвои на професионално ниво идеите и концепциите на молекулната механика и тези на молекулната динамика, като се запозна из основи с инструментариума на МД симулациите изцяло в рамките на

тригодишния период. Бързото ѝ навлизане в научната проблематика и методологичните особености беше подпомогнато от солидната ѝ физикохимична подготовка. Като първа част от изследването г-ца Иванова направи обзорен преглед на теоретичните МД пресмятания и на редица експериментални измервания за липидни бислоеве. Това улесни значително разработването на адекватен изчислителен протокол, който тя приложи успешно за изследване на навлизането на пептид-лекарствения комплекс. Работата по дисертацията беше подпомогната в изчислително отношение от предоставените ресурси на високопроизводителната система Avitohol в ИИКТ-БАН. Като част от професионалното си обучение Николета Иванова усвои техниките за работа на такава система и начините за ефективно използване на компютрите. За това спомогна и обучението в Белград, Сърбия, в което тя взе участие. По време на научната работа по дисертацията докторантката разви уменията си за разбиране и прилагане на сложни теоретични концепции и модели, за анализ и интерпретиране на големи масиви от числени данни и извличане на физични изводи от тях, за оформяне и представяне на резултати. За последното свидетелства успешното ѝ участие в 2 университетски и 4 национални научни форума. Г-ца Иванова има вече изградени способности да разглежда и решава самостоятелно научни проблеми. Това тя показва по време на изключително самостоятелната си работа по дисертацията, както и в момента с активните си приноси към един университетски и един национален изследователски проект по тематики свързани с дисертацията.

Резултатите от работата по дисертацията са публикувани в 1 научна статия в реферирано в SCOPUS българско списание и също така е изпратена за печат 1 статия в международното списание Journal of Computational Chemistry. Докторантката има основен принос и в двете публикации. Също така в момента подготвя още три ръкописа с резултати от дисертацията, които ще бъдат изпратени за публикуване в международни списания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представените за защита материали покриват всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав на РБ и Правилника за неговото прилагане. По препоръчителните изисквания за получаване на научни степени на Факултета по химия и фармация на СУ „Св. Кл. Охридски” е публикувана една статия в реферирано в SCOPUS българско списание, а изпратената в международно списание с импакт фактор 3.229 в момента е в напреднала фаза на рецензиране. Въз основа на това и на всичко гореказано давам положителна оценка на дисертационния труд и препоръчвам убедено на уважаемото научно жури да присъди на Николета Георгиева Иванова образователната и научна степен „доктор”.

19. 09. 2017 г.

гр. София

/доц. д-р Анела Иванова/