

РЕЦЕНЗИЯ

**на дисертационния труд на Николета Георгиева Иванова
на тема „Изследване проникването на пептид - лекарствен комплекс през
моделни клетъчни мембрани”, представен за присъждане на
образователната и научна степен „доктор”**

Рецензент: проф. дхн Иван Панайотов

Темата на дисертацията на Николета Иванова е в една област на теоретичната химия - молекулно моделиране, която е в процес на интензивно развитие. Използваните в нея подходи и получените резултати са от значение за разбиране на молекулните механизми на проникване през клетъчните мембрани на пептид-лекарствени комплекси с важно потенциално приложение като лекарство-доставящи системи (DDS – Drug delivery systems).

Литературният обзор, структуриран в глава 2 и 3 въз основа на 184 източника показва, че дисертантката има сериозни познания в областта на мембранологията и основните изчислителни методи на молекулната динамика. Направен е и много подробен преглед на работите, в които се обсъждат възможните механизми на проникване на пептиди (CPP).

Ще изложа някои от най-съществените резултати в дисертацията, заедно с бележките и коментарите си към тях.

В същинската част на дисертацията с помощта на подходящи изчислителни процедури са развити два представителни модела на клетъчни мембрани – един изграден само от основния фосфолипид DPPC и втори, формиран от главните

компоненти на плазмената мембрана. Представен е подробен убедителен анализ на влиянието на скалиране на налягането и на периодичните гранични условия върху структурата на моделната липидна мембрана и навлизането в нея на комплекса. Да отбележа, че от времето на пионерните изследвания на конформационния анализ на асоциирани в липидни слоеве пептиди, например [1], е изминат дълъг път довел до използваните в дисертацията подходи, анализирани подробно в рецензията на доц. Тончев. Използваните молекулно-динамични модели позволяват определянето на профилите на плътността и основните характеристики на липидния бислой, като параметъра на порядъка, плътността на зарядите, латералния дифузионен коефициент, характерното време на проникване на пептида. За утвърждаване на развитите модели е полезно съпоставянето на тези характеристики с резултати, получени по традиционните експериментални методи за изследване на 2D и 3D липидни системи-повърхностно налягане, потенциал, еластичност, вискозитет и морфология на 2D-липидни монослоеви, проникване на пептиди в тях, напр.[2], пермеабилитет на би- и полислоеве и др. Там, където това е направено, напр. относно площите заети от индивидуалните фосфолипидни молекули, асиметрията в състава на бислоя, трансмембрания потенциал, съпоставянето утвърждава използването на модела на смесения бислой.

Особено място в дисертацията заемат Umbrella sampling (US) симулациите, които позволяват определянето на енергетичните бариери при преминаването на комплекса по реакционната координата и определяне на стойностите на изменение на свободната енергия. Представява интерес сравнението на получените стойности с данни от експерименти по проникване на молекули в 2D-липиден слой. Трябва да се отбележи, че анализът на термодинамиката на проникване в тази полуотворена система е сложна задача [3]. С развития в [4,5] формализъм са получени стойности за

изменението на свободната енергия в зависимост от повърхностното налягане за системата винбластин-лецитинов монослой, които е любопитно да бъде съпоставени с намереното в дисертацията.

Основното внимание в дисертационния труд е насочено към изследване на механизма на проникване през моделната мембрана на пептид-лекарствения комплекс антициклиновия антибиотик доксорубицин - клетъчно проникващ пептид (ДОХ – CPP). Установен е механизъм с постъпково проникване с редуващи се навлизане и изтласкване. Определената скорост $v = 0.54 \text{ nm}/\mu\text{s}$ предполага, че комплексът ще пресече мембраната за около $10 \mu\text{s}$.

Една оценка с помощта на уравненията, съответстващи на механизъм на свободна молекулна дифузия дава стойност за един привиден дифузионен коефициент $D \approx 2.10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$, типичен за пренос през значително структурирана среда. Този резултат за D , съответно за коефициента на проницаемост $K = D/\delta \approx 4.10^{-2} \text{ cm/s}$ (където $\delta = 5.51 \text{ nm}$ е дебелината на мембраната) не е в противоречие с предложения в дисертацията механизъм на активен транспорт. Би представлявало интерес и съпоставянето на тази стойност на коефициента на проницаемост с такава, получена от 3D-експеримент от типа на описания в [6].

Оформлението на дисертационния труд е много добро. Прави отлично впечатление вниманието, с което се използва сложната научна терминология в областта - най-често с английските, а не с побългарени термини.

Получените резултати са с фундаментално и приложно значение. Те са представени на 5 национални конференции и семинари и оформени в една публикувана в Chemistry Bulgarian Journal of Sci Education, една, изпратена за печат в централното списание J. Comput. Chem (2017) и три подготвени за печат (2017). Изразявам убедеността си, че тези работи ще намерят добър прием в научната общественост.

Авторефератът е направен съгласно изискванията и правилно отразява основните резултати и приноси на дисертационния труд.

В заключение, представената ми за рецензия дисертация напълно отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за приложението му и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски” Въз основа на всичко изложено до тук препоръчвам на уважаемото жури да присъди единодушно на Николета Георгиева Иванова образователната и научна степен „доктор”.

Литература

1. R. Brasseur, H. De Loof, J.M. Ruyschaert, M. Rosseneu - Biochemica et Biophysica Acta, 943 (1988) 95.
2. M. Dastis, N. Rojo, M.A. Alsina, I Haro, A. K. Panda, C. Mesters - Bioph. Chem., 109 (2004) 375.
3. Denver G. Hall- Langmuir, 2 (1986) 809
4. M.L.Ter-Minassian-Saraga – Langmuir, 1 (4) (1985) 391.
5. I. Panaiotov, L.Ter-Minassian-Saraga, G. Albrecht – Langmuir, 1 (1985) 395.
6. A.C. Groo, K. Mircheva, J.Bejaud, C. Ailhas, I.Panaiotov, P. Saulnier, Tz. Ivanova, F. Lagarce - Pharmaceutical Research, 31 (7) (2014) 1753-1765.

София, 26.08.2017 г.

проф. дхн Ив. Панайотов