

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Иванка Цаковска,
Институт по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН

за дисертация на тема
„ИЗСЛЕДВАНЕ ПРОНИКВАНЕТО НА ПЕПТИД-ЛЕКАРСТВЕН КОМПЛЕКС
ПРЕЗ МОДЕЛНИ КЛЕТЪЧНИ МЕМБРАНИ”

на Николета Георгиева Иванова
за присъждане на образователната и научна степен „Доктор”
Професионално направление „Химически науки“
Научна специалност „Теоретична химия“

Представената ми за становище дисертация е завършено научно изследване, което има отношение и потенциално приложение в една изключително актуална област на фармакологията, а именно разработване на лекарствени носители при транспортирането на лекарства. В последните десетилетия това направление се развива интензивно поради факта, че решава съществени проблеми, свързани с ефикасност, селективност на лекарствените агенти и проявявани токсични ефекти. Значимостта на моделното изследване се засилва от факта, че макар пептидите като лекарствени носители да са интензивно изследвани, много аспекти на механизмите им на проникване в клетките все още не са напълно изяснени. Теоретичната подготовка на докторанта е много подходяща за темата на дисертацията и очевидно е солидна основа, която ѝ позволява успешно да се справи с научната задача.

Въведението на дисертацията синтезирано излага изследователския проблем. То завършва с формулиране на цели, които по същество са основни задачи за изпълнение на целта на дисертационното изследване. Тя се състои в изясняване на механизма на проникване на конкретен пептид-лекарствен комплекс през моделна клетъчна мембрана на базата на молекулно-динамични симулации.

Литературният обзор представя състоянието на изследванията по темата. Настоящото изследване е логично и необходимо продължение на предходно изследване с участието на изследователската група, което разработва молекулно-динамични модели на поведението на основния обект (Доксорубицин-пептиден носител) във воден разтвор.

Приложената методология е адекватна, детайлно описана и логично води до предоставяне на основните стъпки в дисертационното изследване, а именно

построяване на модел на клетъчна мембрана, определяне на оптимален изчислителен протокол при моделиране на преминаването на Доксорубицин-пептид молекулен комплекс през мембраната, определяне на енергетичните бариери, които комплексът трябва да преодолее, молекулно-динамични симулации за изясняване на механизма на проникване на комплекса Доксорубицин-пептид през моделната мембрана.

Тълкуването и обобщаването на получените резултати, ми дават основание да оценя представения труд като дисертабилен. Бих препоръчала на докторанта по-стегнато и структурирано описание, особено в частта на литературния обзор. В едно такова интердисциплинарно изследване с акцент молекулно моделиране, представянето на биологичните процеси и обекти трябва да е целенасочено с оглед идентифициране на нишите, провокирали дисертационното изследване.

Към кандидата имам следната препоръка за по-нататъшно изследване. Известно е, че един от основните проблеми на лекарственото лечение с противотуморни агенти като Доксорубицин е развитието на множествена лекарствена резистентност посредством увеличена експресия на трансмембрания транспортен P-гликопротеин. Интересно е да се изследва дали и по какъв начин комплексът Доксорубицин-пептид успява да проникне в резистентните туморни клетки.

Резултатите от дисертационната работата са представени в две публикации. Едната е обзорна статия, другата статия по същество представя важна част от дисертационното изследване и е в процес на рецензиране от авторитетното научно списание *Journal of Computational Chemistry* (IF за 2016 г. = 3.229). Още три публикации са в подготовка за изпращане. Прави добро впечатление първото място на докторанта сред авторския колектив, което е показателно за водещото му място в публикационните изследвания. Николета Иванова също така има участия в научни форуми и грантови договори. Това без съмнение е допринесло значимо за професионалното ѝ развитие.

В заключение, дисертационният труд представлява компетентно научно изследване. Авторефератът отразява коректно съдържанието му. На базата на гореизложеното, давам положителна оценка и предлагам на Научното жури да присъди образователната и научна степен «Доктор» на Николета Георгиева Иванова.

София, 26.09. 2017 г.



/доц. д-р Иванка Цаковска/