

СТ А Н О В И Щ Е

от проф. дбн Илза Константинова Пъжева,
Институт по биофизика и биомедицинско инженерство – БАН

ОТНОСНО: дисертационен труд на маг. **Гергана Пламенова Гочева**, редовен докторант към катедра “Физикохимия”, Факултет по химия и фармация, Софийски университет “Св. Климент Охридски” (ФХФ-СУ) на тема:

„МОДЕЛИРАНЕ НА НАСОЧВАНЕТО НА ЛЕКАРСТВЕНИ КОМПЛЕКСИ КЪМ КЛЕТЪЧНИ РЕЦЕПТОРИ“

за присъждане на образователната и научна степен „доктор” по професионално направление 4.2. химически науки (теоретична химия – квантова химия)

Научен ръководител: **проф. д-р Анела Иванова**, катедра “Физикохимия”, ФХФ-СУ

Съгласно представените материали **всички законови изисквания** по провеждането на докторантурата и процедурата за придобиване на образователната и научна степен „доктор” **са спазени**: кандидатката притежава образователно-квалификационната степен “магистър”; положила е успешно всички изпити по индивидуалния учебен план; преминала е предзащита и е отчислена с право на защита съгласно заповед на Ректора на СУ.

Дисертационният труд се отнася до молекулно-динамично моделиране на процеса на насочена доставка на широкоизползваното противотуморно лекарство доксорубин през мембрана на ракова клетка с използване на лекарство-преносни системи. Темата, свързана с насочения лекарствен транспорт, е „гореща“ и през последните години редица изследователски групи разработват и изучават поведение на такива системи за изясняване на механизмите на пренос на молекулно и атомистично ниво. Крайната цел на такива изследвания е целенасоченото доставяне на противотуморното лекарство до малигнените клетки, с което да се преодолеят нежеланите странични ефекти, произтичащи от неспецифичната му резорбция. Това би довело до значително подобряване на качеството и ефективността на лекарственото лечение на рака. Тези факти определят **тематиката на дисертационния труд като научно и социално значима.**

Достойнство на работата е **систематичният подход в изследванията**, илюстриран с адекватно поставени и в логична последователност цели, а използваните данни и методи са подходящо подбрани и позволяват постигането на целите. Докторантката формулира **пет основни цели на дисертационния труд** като необходими за оценка на взаимодействията между моделни системи за насочен лекарствен транспорт и рецептор, характерен за мембрани на раковите клетки. По тази целева последователност е оформен и дисертационният труд, който не следва общоприетата схема (с обособени резултати и дискусия), но това не намалява неговата нагледност. Литературният обзор се отличава със задълбочен анализ на обектите на изследване (системи за насочен лекарствен транспорт, лиганд-рецепторни двойки при транспорт с активно насочване, клетъчни мембрани) и илюстрира наличието на

познания на изследваните обекти, необходими за коректно и прецизно провеждане на изследванията. Специална глава е посветена на изчислителните методи. Подробно са разписани моделните системи и изчислителният протокол, след което са представени резултатите по насочващите лиганди, мембранно-интегрирания рецептор, лекарство-преносната система и насочването на лекарствения агент. В труда има обособена заключителна част, формулирани приноси и цитирани литературни източници с внушителен брой от 276 заглавия, голяма част от които от последните 10 години.

Кракча напред в сравнение с други моделни изследвания на лекарство-преносни системи е съставянето на **модел на плазмена мембрана на ракова клетка**, която позволява по-адекватно симулиране на поведение на вграден в нея рецептор и взаимодействащи с него лекарство-преносни системи. При това от публикуваните до момента подобни изследвания, използваният в труда **мултимолекулен модел е най-сложният**, предложен досега, включващ: мембрана, лекарство, пептид, свързваща част (мост и удължител) и насочващ лиганд. Като рецептор е избран α -фолатен рецептор (FR α), като насочващи молекули - фолиева киселина (FA) и серия от нейни производни, а като лекарствен товар – доксорубицин, към който нековалентно е прикрепен лекарство-свързващ пептид. Изборът на всеки един от компонентите е обоснован от гледна точка на физиологичната/фармакологичната му значимост и на наличните експериментални данни, които да позволят **провеждането на коректни симулации и валидизирането на получените резултати**. Детайлно са изследвани взаимодействията между компонентите на мултимолекулния модел и промяната им във времето (във физиологичен разтвор и в присъствие на вграден в мембрана рецептор) като е използвано предимството на теоретичните изследвания за „проиграване“ на различни условия с цел оценка на предимствата и недостатъците на изследваните лекарство-преносими системи. Всички модели и проведените с тях симулации са атомистични.

Приносите са с подчертано научно-теоретичен характер и могат да се обособят в две основни групи, касаещи: **А. обектите на изследването; Б. методологията на изследването**. По група А могат да се обобщят следните приноси: 1. Симулиран е за първи път α -фолатният рецептор в мембранно обкръжение и са идентифицирани взаимодействия между него и лекарство-преносни системи за серия от лиганди; 2. Пасивната дифузия е потвърдена като механизъм на преминаване на доксорубицин през мембрани и не е регистриран афинитет на доксорубицин към α -фолатния рецептор. По група Б могат да се обобщят следните приноси: 1. Изграден е модел на мембрана на ракова клетка, възможно най-близък до реалния в сравнение с публикуваните досега. 2. Разработен е изчислителен протокол за изследване на взаимодействия на лекарство-преносни системи с насочено действие в мембранно обкръжение. С **научно-приложна насоченост** е приносът, свързан с рационалното насочване на разработване на лекарство-преносни системи, базирани на фолиевата киселина, както и възможността за прилагане на разработения изчислителен протокол в бъдещи подобни изследвания.

Публикационната дейност на дисертантката е впечатляваща. По резултатите на дисертационния труд са посочени 5 статии, от тях един обзор и 4 с оригинален характер. Четири от статиите са отпечатани и една е приета за печат в реномирани научни списания с импакт-фактор на American Chemical Society и Elsevier. В четири от тези публикации докторант Гочева е първи автор, а в една е втори. Броят на публикациите надхвърля значително препоръчителните критерии на ФХФ-СУ (най-малко 2 приети за печат статии, от които поне 1 в специализирано международно списание, реферирано в ISI Web of Knowledge или SCOPUS). Резултатите са докладвани и на 6 национални и международни форума като докладчикът на всичките 6 участия е самият

докторант. Допълнително са представени още две публикации, участия в 7 научни конференции и в 6 семинара и обучителни школи. Изследванията по труда са финансово подпомогнати от 4 проекта, в т.ч. по Horizon2020. Тези данни свидетелстват за **висока публикационна и проектна активност**, която освен за разпространение на резултатите от дисертационния труд, има своята роля и за изграждане на умения и опитности у докторанта, необходими за бъдещото ѝ като самостоятелен изследовател и за академичното ѝ израстване.

По представения дисертационен труд имам **следните въпроси-препоръки**.

1. Съществено достойнство на работата е симулацията в условия, близки до реалните, в частност използването на мембрана, възпроизвеждаща тази на ракова клетка. В тази връзка провеждани ли са симулации с такава мембрана: а/ само на FR α със свободен и със свързан FA лиганд? б/ само на доксорубицин? в/ само на лекарство-преносна система (без рецептор в мембраната)? Подобни изследвания биха могли да допринесат за оценка на поведението на различните компоненти на многомолекулярния модел в мембранно обкръжение, които сами по себе си ще са новост. Респективно, те биха могли да допринесат и за по-фина настройка на изчислителния протокол.

2. Как се съотнасят (в RMSD стойности) двете конформации на фолиевата киселина FA-N3 и FA-N1 с биоактивната конформация на лиганда от кристалографския комплекс FR α -FA (PDB ID: 4LRH)?

Бих искала да препоръчам също така за представяне на подобни изследвания в бъдеще да се предоставят **видео-материали**, които по-нагледно биха илюстрирали получените резултати.

Въпросите и препоръките не намаляват качеството на представения труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа важни научни резултати, които представляват оригинални приноси в науката, дават нови и потвърждават съществуващи знания. Дисертационният труд и публикационната дейност показват, че кандидатката притежава задълбочени знания по обектите на изследването, овладяла е редица практически умения по съответната специалност и има способности за провеждане на самостоятелни научни изследвания. Извършена е огромна по обем работа, а получените резултати очертават докторант Гочева като активен и водещ изследовател в представените изследвания с ясно очертан личен принос. По наукометрични данни кандидатката надхвърля многократно изискванията за получаване на научната и образователна степен "доктор" съгласно критериите за развитие на академичния състав на ФХФ-СУ в съответствие с Правилника за приложението на Закона за развитието на академичния състав в Република България, действащ към момента на зачисляването ѝ.

Изложеното по-горе ми позволява убедено да препоръчам на уважаемите членове на научното жури **да гласуват положително за присъждането научната и образователна степен "Доктор" на маг. Гергана Пламенова Гочева.**

3.12. 2019 г., София

.....