

## **Авторска справка за приносите на научните трудове**

на доц. д-р **Галия Костова Маджарова**

представени за участие в конкурс за заемане на академична длъжност „Професор“,  
професионално направление 4.2 Химически науки  
(Теоретична химия – Изчислителна химия),  
обявен в ДВ, бр. 21 от 15.03.2022г.

За участие в конкурса са представени 11 научни публикации и 1 монография, които не са използвани при защитата на дисертацията за ОНС „доктор“ (1999) и конкурса за доцент във ФХФ на СУ (2012). Всички научни публикации са отпечатани в реферирани списания с импакт фактор и квантил (от тях 9 (Q1), 1 (Q2) и 1 (Q4)). Върху тези публикации, след изключване на самоцитиранията на всички автори, са забелязани 86 цитата (Scopus). Общ брой на публикациите на кандидата е 41, върху които са забелязани 331 цитата (Scopus) с изключени самоцитирания на всички автори. Индексът на Хирш е  $h=12$  (Scopus).

Изследванията, отразени в научните трудове, представени за участие в конкурса, могат да се обединят в общо направление - моделиране на структура и свойства на различни системи чрез методите на изчислителната химия.

### **Атомистични молекулнодинамични симулации**

Използвайки методите на класическата динамика, чрез атомистични молекулнодинамични симулации са изследвани надмолекулната структурна организация на биологично значими структури, както и механизмите на свързване на системи за активна доставка на лекарства.

#### **1. Изследване на надмолекулната структурна организация [1,4].**

Две от представените работи [1, 4] са посветени на изследване на обърнатата хексагонална мезофаза, изградена от глицеролмоноолеат (GMO), трикаприн и вода. Изследваната система е вид течен кристал на основата на липид. Подобни структури се изследват за възможността да се използват за доставяне на лекарства, за приложения в храни и др. и се получават експериментално в групата на проф. Garti от Hebrew University of Jerusalem, Israel. Обърнатата хексагонална (HII) мезофаза, която е изградена от плътно опаковани, пълни с вода липидни цилиндри, се характеризира с двуизмерно шестоъгълно

подреждане във вътрешността на цилиндрите. Изследването в работа [1] разкрива структурни детайли за липид-липидното подреждане и за това на границата вода-липид чрез прилагане на статистически анализ въз основа на данните, получени от траектории от МД симулации. Получени са статистически значими и много контрастни изображения на радиалното разпределение на масовата плътност, които демонстрират хексагонална форма на границата моноолеин/вода. Водата взаимодейства с главите, като образува трислойно дифузно разпределение на масовата плътност, а формата на всеки слой е близка до хексагонална, което е индикация за структурни взаимодействия на дълги разстояния. Показано е, че на водните молекули, разположени близо до и вътре в границата вода/липид се характеризират с много интензивна динамика и само малко количество от тях участват във водородните връзки с моноолеиновите глави. Изследването е обогатено в работа [4], като към системата е добавен трикаприлин, за който се знае от експеримент, че стабилизира обърната хексагонална фаза при 25°C. Изследването обяснява ролята на трикаприлина. Показано е, че стабилизирането се постига чрез образуване на трикаприлинови „острови“ сред ГМО молекулите. Така получената система е изследвана в присъствие и отсъствие на лизозим - в ролята на моделен биотовар. Показано е, че улавянето на лизозим предизвиква локално смущение в липидната структура, но не влияе върху поведението на моделните системи като цяло. За разлика от тръбите, вторичната структура на пептида силно се влияе от вмъкването и трябва да се търси оптимален радиус на липидните тръби, което минимизира смущението. Предложена е тръба с оптимален размер за пренос на протеина въз основа на минимална пертурбация на вторичната му структура. *Галя Маджарова е направила квантовохимичните изчисления, нужни за извеждане на параметрите на полето и планирането на анализите, участвала е в обсъждането и интерпретацията на резултати, и корекциите на ръкописа.*

## **2. Изследване на спонтанната агрегация на серия от соли на жлъчни киселини във воден разтвор [2]**

Жлъчните киселини участват в множество метаболитни процеси в човешкото тяло. В работа [2] са показани факторите за формирането на първични мицели от соли на жлъчни киселини, като е описана детайлно структурата на агрегатите, получени в хода на молекулодинамичните симулации. Демонстрирано е значението на броя на хидроксилните

групи в стероловия фрагмент върху формирането на агрегатите. Сърцевината на мицелите е изцяло хидрофобна и не позволява включването на водни молекули. Този резултат е пряко свързан със способността на системите да разтварят хидрофобни молекули като холестерол и др. Всички симулации са направени при условия много близки до тези в стомашно-чревния тракт на човека, поради което резултатите имат добро съответствие с експериментални данни. Моделирането разкрива важни детайли за механизма на образуването на агрегатите, като показва, че хидрофобните взаимодействия са основната стабилизираща сила на първичните мицели, а формирането на водородни връзки ускорява процеса на агрегиране на таурин- и глицин-модифицираните соли. *Галя Маджарова е участвала в обсъждането и интерпретацията на анализите и корекциите на ръкописа.*

### **3. Механизъм на свързване на системи за активна доставка на лекарства [7 -11]**

Работи от [7-11] са посветени на моделиране на всички компоненти от система за активен транспорт на лекарства, базирана на фолат или антифолати, към  $\alpha$ -фолатен рецептор (FR $\alpha$ ). Този протеин е експресиран в голямо количество върху повърхността на ракови клетки и затова е избран като подходяща цел за активно насочване на лекарства за лечение на рак. Наборът от насочващи лиганди включва фолат, 5-метилтетрахидрофолат, ралтитрексед, пеметрексед, метотрексат и птероил орнитин. Описанието на структурата на лигандите във физиологичен разтвор [7] показва значителна популация от *cis*-изомери по амидната връзка. Установено е, че структурната динамика на *trans*-изомерите е с порядък по-бърза от тази на *cis*-формите на всички лиганди. Показано е [8], че в течна среда лигандите са много гъвкави молекули, но независимо от структурното разнообразие, молекулната площ, налична за взаимодействия с водните молекули, е почти постоянна. Вниманието е отделено и на определянето на преобладаващата тавтомерна форма на фолата в разтвор [9]. Теоретично и експериментално е показан бърз обмен на протони между N1 и N3 позициите на птерина. За да се опише взаимодействието на лигандите с FR $\alpha$ , е конструирана моделна неопластична клетъчна мембрана, която е базирана изцяло на експериментални данни и е изследвано влиянието на начините на скалиране на налягането върху резултатите от симулациите [10]. Моделната система представлява липиден бислой, изграден от 370 липида от 35 различни типа, които са зарядово асиметрично разпределени между двата монослоя, така че да се възпроизведе съставът на липиден рафт. В бислоя, чрез

гликозилфосфатидилинозитолова котва, е вградена една молекула FR $\alpha$ . Размерът на изследваните модели е  $\sim 185000$  атома. С атомистични молекулнодинамични симулации е наблюдавано спонтанно свързване на всеки от лигандите с протеина в наносекундната времева скала [11]. За пръв път в литературата е представен толкова детайлно съставен атомистичен модел на клетъчна мембрана. Този модел позволи да се наблюдава спонтанно свързване на фолат, ралтитрексед и 5-метилтетрахидрофолат към активния център на рецептора. Чрез изясняване на молекулния механизъм на свързване е дадено обяснение на експериментално регистрираните разлики в афинитета към рецептора на серията от лиганди. Конструираният модел на клетъчна мембрана може да се прилага в широк спектър от симулации. Работата по тематиката е проведена от широк колектив. *Галя Маджарова е участвала в целия процес на изследването: литературна справка, конструирание на моделите, реализиране на част от симулациите, дискусиата върху получените резултати и тяхната интерпретация, както и корекциите на ръкописите.*

## **Квантовохимични методи за моделиране и приложение на методите на машинното обучение**

### **1. Приложение на времезависимата теория на функционала на плътността (TDDFT) за пресмятане спектъра на възбуждане в молекулни кристали и 1D полимери [2]**

Върху примера на молекулните кристали на пицен, пентацен и 1D-полимера поли(р-фениленвенилен) е приложен TDDFT формализма за пресмятане на диелектричната функция. Реакцията на материалите към променливи електрични полета се характеризира със сложна диелектрична функция, която има реална и имагинерна част. Пресмятането им е една от тежките задачи на теоретичната физика. В работа [2] е показано приложението на TDDFT формализма, който използва “bootstrap kernel” - разработен в групата на проф. Е.К.У. Резултатите са сравнени с пресмятанията, получени при други подходи и е показано, че методът успява да опише екситонната природа на възбуждане. Сравнено е времето, необходимо за пресмятане на спектрите и използваният формализъм е предложен като възможна алтернатива за бърза оценка на спектрите на възбуждане на различни материали. *Галя Маджарова е участвала в пресмятането на изследваните системи и оформянето на първите варианти на ръкописа.*

## **2. Моделиране на магнитните свойства на постоянни магнити без редкоземни елементи в структурата [5, 6, монография].**

Търсенето на нови твърди магнити, без редкоземни елементи в структурата, е важна и актуална област за постигане на целите за въглеродно неутрална икономика. Моделирането в тази област е фокусирано в изследване на магнитните свойства на Heusler-сплави, като е оценена възможността за тетрагонална [5] и хексагонална [6, монография] деформации. Пресметнати е спонтанната намагнитеност и е оценена енергията на магнитокристалинна анизотропия. Изследванията обръщат внимание на потенциала на Heusler-сплавите, като насочват към стабилността на други фази на тези материали, които биха могли да бъдат достигнати експериментално чрез използване на неравновесни техники за синтез. Друга стратегия, разгледана в моделирането [6], е израждането на стекове от съществуващи бинарни магнити на (FePt, MnAl и MnGa) с цел повишаване на магнитокристалинната анизотропия на образуваната  $L1_0$  структура. *При изготвянето на публикациите по темата Галя Маджарова е участвала в целия процес на изследването: литературна справка, конструиране на моделите, реализиране на част от пресмятанията, дискусия и интерпретация на получените резултати и оформянето на ръкописите.*

Монографията на тема „Дизайн на нови твърди магнитни материали без използването на редкоземни елементи” представя основните характеристики на перманентните магнити и начините им за квантовохимично моделиране, очертава значението на твърдите магнити и прави преглед на използваните в практиката магнитни материали. Доразвива се идеята за изследване на фазовото пространство на Heusler сплавите и се акцентира на хексагоналната структура, като потенциален кандидат за изготвяне на постоянни магнити с голяма магнитокристалинна анизотропия. Изследвани са факторите, които влияят на основните магнитни характеристики. В последната глава на монографията са приложени методите на машинното обучение в търсене на връзката „състав-структура-свойства“. На базата на алгоритъм за дървовидна структура на решенията (Decision Trees) е предложено модел, съставен от 14 параметъра, който е способен качествено и полу-количествено да предскаже общия магнитен момент на елементарната клетка на произволна структура, за която се знае обема и е съставена d-, p- и част от f-елементите от периодичната таблица. Избраните параметри на модела отразяват индивидуалните характеристики на атомите, които зависят

от електронната обвивка: електронното сродство, йонизационният потенциал, електроотрицателността, броят на валентните електрони и ковалентния радиус. Постигнатите резултати са много обещаващи и демонстрират възможностите за приложение на машинното обучение в материалознанието и по-конкретно в областта на магнитните материали. *Подборът и представянето на темите, написването на текста, както и техническото оформяне на монографията е дело на автора.*

