

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Емилия Димитрова Найденова, катедра „Органична химия“, ХТМУ

ОТНОСНО: Дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ от **Фатима Исмаил Сапунджи**
Област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика
Професионално направление 4.6. Информатика и компютърни науки.

ТЕМА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД: „**Математически и компютърни модели лиганд-таргет взаимодействия**”

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ: Проф. д-р Петър Миланов
Проф. д-р Невена Пенчева

Представеният ми за рецензия дисертационен труд е посветен на важен проблем с научно и приложно значение. През последните години се синтезират, охарактеризират и изследват огромен брой съединения с цел потенциално приложение в медицината и фармацията. Научните изследвания и работата на химиците синтетици значително се улеснява от компютърните методи за дизайн на нови биологично активни съединения и за предсказване на биологичната им активност. Предимството на компютърното моделиране, в сравнение с *in vitro* експерименти, е в това, че за получаване на данни за структура-активност зависимостите на молекулно ниво не се изискват средства и човешки ресурс. Не се налагат скъпи и трудоемки органични синтези на големи серии от съединения или скъпи и продължителни фармакологични и физиологични експерименти с изолирани препарати от животни. Настоящият дисертационен труд е посветен на моделиране на химични и информатични проблеми с такъв апарат.

1.Кратки биографични данни

Докторант Фатима Исмаил Сапунджи е завършила висшето си образование в Югозападен Университет "Неофит Рилски", Благоевград, като бакалавър по Информатика през 2008 и бакалавър по Финанси през 2010, същата година тя е придобила и магистърска степен по Информатика и е завършила след дипломна квалификация "Учител по Информатика и Информационни технологии". От 01.03.

2012 тя е редовен докторант в катедра „Информатика“ към Природо-математически факултет на Югозападен Университет "Неофит Рилски". От 01.03.2013 г. - до момента тя е хоноруван асистент към катедра „Информатика“, а от 2015 г. е асистент към катедра „Комуникационна и компютърна техника и технологии“.

Докторантката е участвала в няколко специализации като: едномесечна специализация във Франция в Университета в Рен 1 в Център по биоинформатични изследвания; интензивен курс за провеждане на докинг експерименти в Университета в Сиена, Италия; интензивни курсове по DAAD в Нови Сад, Сърбия и в Охрид, Македония.

Научните интереси на ас. Сапунджи са главно в областта на биоинформатиката и компютърното моделиране.

2. Преглед на дисертационния труд и анализ на резултатите

Изключително приятно впечатление прави прецизното написване и оформяне на дисертационния труд. Той е изложен на 211 страници: от които 14 страници приложения и 20 страници използвана литература. Включени са 54 фигури и 35 таблици. Използваната литература съдържа 339 източника, от тях само 5 са на кирилица, останалите са на латиница.

Проведена е огромна по обем научно изследователска работа, която е описана съгласно изискванията. Дисертацията е много добре структурирана, като включва три глави, изводи, цитирана литература и приложения. Съдържа и списък на използваните съкращения, което значително улеснява четенето. Отделните части в собствените изследвания са представени в хронологична последователност, а изводите коректно отразяват получените резултати.

2.1 Актуалност на тематиката.

Изследванията в областта на биоинформатиката са много актуални и все по-широко използвани в научните среди. В резултат на редица лабораторни експерименти, проведени през последните 30 години, е установено съществуването на три отделни вида класически опиоидни рецептори: μ , δ и κ . Ендогенните пептиди и техни аналози непрекъснато се изследват с надеждата да

се намери мощен аналгетик, лишен от вторичните ефекти на алкалоидните опиоиди. Изследванията в дисертацията се базират на т.нар. QSAR (количествени зависимости структура-активност) и подходи на компютърното и математическото моделиране с цел да се намери връзка между структурата на мю - и делта - опиоидни лиганди за мю - и делта - опиоидните рецептори и проявявания от тях биологичен ефект. Разработването на ефективни и селективни лиганди за всеки опиоиден рецептор е продължителен процес, който включва знания и умения на различни специалисти: химици, биолози, фармаколози, информатици и други. В настоящата разработка чрез компютърно моделиране на лиганд-рецепторните взаимодействия се анализират зависимостите между виртуални данни на аналози на ендогенни опиоидни пептиди и експериментални данни за активността на същите в експерименти на изолирани тъкани.

2.2 Познаване на проблема.

Направена е солидна библиографска справка и е обработена голяма по обем информация. В **Първа глава** е представен доста подробен литературен обзор, който е написан компетентно и показва, че докторанката добре познава състоянието на проблема. Описана е биологичната страна на изследваните обекти, като е въведена и основната терминология. Разгледани са биологичните и фармакологични аспекти на механизма на свързване на лиганд и рецептор, обясняващи биологичния ефект. Показани са основните типове опиоидни рецептори, тяхното местонахождение, биологичната им функция и ендогенните пептиди, които се свързват с тях. Докторанката компетентно и с разбиране е дала математическите и компютърни аспекти описващи механизма на свързване на лиганд и рецептор и е показала приложимостта и ролята на математическото и на компютърното моделиране при лиганд-таргет взаимодействия.

По много добър сравнителен подход са разгледани съществуващите модели, като са подчертани преимуществата на Теоретичния хиперболичен модел на фармакологичен агонизъм в сравнение с известните модели. Направеното обобщение на литературния обзор позволява на докторант Сапунджи да формулира точно и ясно целите на дисертацията и удачно да подбере задачите за реализирането им.

2.3 Методика на изследването.

Във **Втора глава** са разгледани методичните подходи, използвани за постигане на поставените цели. Представени са широк набор от специализирани софтуерни продукти, използвани за компютърно моделиране на взаимодействието лиганд – рецептор, като например GOLD, Mollegro, Avogadro, MOE, Chimera и други.

Всички избрани методи позволяват постигане на поставените цели и получаване на адекватен отговор на задачите, поставени за решаване в дисертационния труд. Многото и разнообразни специализирани софтуерни продукти усвоени от докторантката показва, че тя се е изградила като много добър изследовател в областта на компютърното моделиране.

3. Характеристика и оценка на приносите в дисертационния труд

Докторантката е насочила изследванията си към един от важните за биоинформатиката проблеми, а именно:

- разработване на математически модел, надграждащ известния в литературата Теоретичен хиперболичен модел, посредством включване на механизъм на del Castillo–Katz за формирането на лиганд-рецепторен комплекс и разглеждането на комплекса като вероятностен процес или т.нар. Марковски процес с краен брой състояния и непрекъснато време;
- компютърно моделиране и молекулен докинг с делта- и мю-опиоидни лиганди с известни *in vitro* ефекти с делта- и мю- опиоидни рецептори;
- търсене на зависимост между структурата на лиганда, структурата на рецептора и биологичния ефект.

Безспорно, изследванията ѝ до голяма степен са предопределени от опита и постиженията на научните ѝ ръководители проф. Миланов и проф. Пенчева, които имат сериозни успехи в тази област.

В **Трета глава** са представени резултатите от математическото и компютърното моделиране на лиганд-таргет взаимодействията. Получените резултати са коректно описани и придружени от таблици и фигури.

Основните приноси на разработения труд са:

(1) Изграден е вариант на модел на Теоретичния Хиперболичен Модел за частичен агонизъм и са изведени експлицитни формули за афинитета и ефикасността на частични агонисти, на основата на механизма на Кастило-Катц за лиганд-рецепторното взаимодействие;

(2) Генериран е модел на делта-опиоиден рецептор на базата на хомоложно моделиране, приложим за решение на докинг задачи. След проведен сравнителен анализ с теоретичния модел и модела с кристална структура на делта-опиоидния рецептор, са доказани качествата на този модел, чрез използване на потентни активни и селективни делта-опиоидни лиганди. Този модел позволява да се твърди, че ASP скоринг функцията най-добре съответства на афинитета на свързване на изследваните лиганди с модела на делта-опиоидния рецептор, получен чрез хомоложно моделиране;

(3) Чрез решаване на задачата за молекулен докинг е проведена биоинформатична и фармакологична оценка на активността и селективността на серия от делта- и мю-опиоидни лиганди с модели на делта- и мю-опиоидни рецептори. Представени са доказателства, за наличие на корелация между докинг резултати с делта- и мю-опиоидни рецептори и параметри на селективните лиганди, установени *in vitro*;

(4) Описана е биологичната активност на лигандите чрез тримерно моделиране, при което *in vitro* параметри афинитет, ефикасност и потентност са представени като функции на значението на скоринг функцията от докинга и тоталната енергия, изчислена за лиганд-рецепторните комплекси. Това е един начин за определяне на QSAR;

Те имат оригинален характер и обогатяват съществуващите знания в областта.

4. Оценка на съответствието между автореферата и дисертационния труд

Авторефератът, който е 46 страници, съответства на съдържанието на дисертацията и представлява съкратен вариант на нейната същност, отразява

напълно и достоверно резултатите, постигнати в дисертацията, както и техния анализ.

5. Мнение за публикациите на дисертанта по темата на дисертационния труд

Получените резултати от дисертационния труд са публикувани :

- в **3** статии в научни списания, една от които в списание с импакт фактор- *Bulgarian Chemical Communication* и две в *Int. J. Bioautomation* и *Journal of Computational Methods in Molecular Design*. Има подготвена и изпратена статия в *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences* (издателство: Springer), за която няма информация дали е приета за публикуване.

- в **4** публикации в сборници с доклади от научни конференции с редактор и

- в **5** сборници с абстракти от международни конференции, някои от които с импакт фактор.

Докторант Фатима Сапунджи е участвала с доклади и постери на 9 национални и международни конференции. Публикациите отразяват напълно получените резултати.

6. Лични впечатления Не познавам лично докторант Санунджи, но впечатленията ми от дисертационния ѝ труд са отлични. Тя е един добре образован и компетентен млад специалист в областта на биоинформатиката и компютърното моделиране. За нейната квалификация са спомогнали и многото практически курсове и семинари за следдипломно обучение, които тя е реализирала у нас и в чужбина.

7. Критични бележки и въпроси.

Нямам критични забележки по-същество. Работата е изцяло математическо и компютърно моделиране, поради това намирам, че в *Първа глава* прекалено подробно е разгледан биологичният аспект.

В библиографията са цитирани 339 литературни източници, но броят на публикациите от последните пет години е сравнително малък.

Възможно ли е прилагането на генерирания модел и към ноцицептиновия рецептор, който е най-новия член от фамилията на опиоидните рецептори?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

В заключение считам, че представеният ми за рецензия дисертационен труд напълно отговаря по обем, научно-приложни приноси и публикации в научната литература на изискванията за дисертационен труд и на Правилника на Югозападен Университет "Неофит Рилски" за придобиване на научни степени. Дисертационният труд на **Фатима Сапунджи** е посветен на актуален проблем с научно и приложно значение. Разработен е подобрен вариант на теоретичния хиперболичен модел и са изведени експлицитни формули за пресмятане на параметрите на фармакологичен агонизъм. На базата на хомоложното моделиране е генериран модел на делта-опиоиден рецептор, който има редица предимства пред моделите известни в литературата. Доказана е приложимостта му за решаване на докинг задачи. Направена е биоинформатична и фармакологична оценка на активността и селективността на серия от делта- и мю-опиоидни лиганди с модели на делта- и мю-опиоидни рецептори.

При изпълнението на задачите докторантката показва много добро познаване на литературата по проблема, на методичните подходи и специализираните софтуерни продукти за компютърно моделиране. Ясно се виждат възможностите ѝ за самостоятелна научно-изследователска работа и компетентността при представяне и интерпретиране на получените резултати.

Въз основа на изложеното по-горе и като изхождам преди всичко от приносите на дисертационния труд и получените резултати, препоръчвам на почитаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждането на образователната и научна степен „Доктор” по професионално направление 4.6. Информатика и компютърни науки на **Фатима Исмаил Сапунджи**

29.09. 2015 г.

.....
Проф.д-р инж.Емилия Д. Найденова