

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Никола Ив. Янев, Институт по математика и информатика, БАН

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 в лиганд-таргет взаимодействия**”

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

Съдържанието на дисертацията е от биоинформатиката: интердисциплинарна област, развиваща методи и софтуерни средства за тълкуване на биологични данни. Като интердисциплинарна област на науката, биоинформатиката комбинира компютърни науки, статистика, математика и инженерство за изучаване и обработка на биологични данни. В смисъла на тази дефиниция дисертацията е в указаната по-горе област.

Медико-биологичните изследвания са свързани с проектирането на биологични експерименти, събиране, обобщаване и анализ на данни от тези експерименти, както и тълкуването на резултатите и изводите от тях.

Статистическите методи, математическото и компютърното моделиране са от критично значение за медико-биологичните изследвания. Обединяването на целта на моделирането и експериментални изследвания при медико-биологичните науки е свързано с изясняване на основните биологични процеси, в резултат на дадени наблюдавани явления. Важно предизвикателство за математическото моделиране включва определяне на подходящ модел от даден клас, който да бъде използван за да се правят заключения и прогнози..

Перспективите за развитие на математически модели в медико-биологичните изследвания почиват на използването на информационните технологии, позволяващи интегрирането на знания под формата на математически обекти и под формата на визуални изображения, което представя идеята на сложни закони на функциониране в живи системи, които е трудно да бъдат формализирани. Биоинформатиката използва компютрите за събиране, съхраняване, анализиране и интегриране на биологична и генетична информация, която след това може да се приложи например, при откриване и разработване на лекарства. Компютърното моделиране е всъщност математическо моделиране, при което се използват компютърни средства. Математическо и компютърното моделиране е неразделна част от научните изследвания в много области.. Съществен момент при математическия модел е степента на точност, респективно адекватността с реалния обект, която е в тясна зависимост с парадигмите в конкретната научна област (Mason R. L., R. F. Gunst, J. L. Hess, 2003). Проблемът за избор на „оптимален“ модел е един от основните проблеми в анализа на данни. Изследването за избор на „оптимален“ математически модел е един актуален научен проблем, което е видно от големия брой световно известни учени, които работят по този проблем.

Изследванията в дисертационния труд се базират на 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. Разработване на ефективни и селективни лиганди за всеки опиоиден рецептор е продължителен процес,

който включва знания и умения на различни изследователи: химици, биолози, фармаколози, информатици и други. Тези изследвания (в дисертацията) кореспондират с анонсираните стандарти в:

***The AAPS Journal* 2005; 7 (2) Article 43 (<http://www.aapsj.org>).**

Homology Modeling of Opioid Receptor-Ligand Complexes Using Experimental Constraints

Irina D. Pogozheva, 1 Magdalena J. Przydzial, 1 and Henry I. Mosberg 1

1 Department of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109

чиито неполучлив превод е даден по-долу:

„Обикновено, целта на моделирането на лиганд-рецепторните комплекси е: да обясни експерименталните резултати на лиганд-рецепторните взаимодействия; да се разбере молекулярния механизъм на селективността на лигандите и техните агонистки и антиагонистки свойства; или да се предложи фармакофорен модел за агонисти и антиагонисти, който може да послужи за основа за виртуален скрийнинг на бъдещи лекарства и за структурно базиран техен синтез. Отделни стъпки в моделирането включват : хомоложно моделиране на рецептора в активно и неактивно състояние и/или лиганд докинг за създаване на фармакофорни модели.“

Накратко: био частта е от молекулярната биология, мат частта е в създаване на математически модели за описание на някои количествени взаимодействия в лиганд-рецепторна система и инфо частта е в компютърно моделиране и творческо използване на готови информационни продукти за постигане на целите. Тук впечатляващо е познаването и използването на софтуер като:

MOE (Molecular Operating Environment) - софтуерно приложение за компютърно моделиране на протеини,

UCSF Chimera - програма за интерактивна визуализация и анализ на молекулни структури,

BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) - програма, изградена на базата на алгоритъм, чрез който се изпълняват "локални" подравнявания на редици,

ClustalW - една от най-широко употребяваните уеб базирани програми за множествоно подравняване на редици,

SwissModel - програма за хомоложно моделиране,,

PROCHECK - програма за проверка на стереохимичните качества на структурата на протеин,

GeneDoc - софтуер за визуализация, подравняване и анализиране на структури на протеини,

докинга се оценява чрез скоринг функциите, вградени в програмата GOLD 5.2: *GoldScore*, *ChemScore*, *ASP* и *ChemPLP*. За оценка на стабилността на получените лиганд-рецепторни комплекси е използван софтуера *Molegro Molecular Viewer*,

Avogadro 1.1.0 - софтуерна платформа със свободен достъп за молекулно моделиране с големи възможности за визуализация при биоинформатичните изследвания,

GOLD (Genetic Optimization for Ligand Docking) - софтуер за докинг, който отчита пълната конформационната гъвкавост на лиганда и частичната гъвкавост на протеина,

корелационен анализ за определяне на зависимостите между структурата на съединенията и биологичната им активност чрез софтуера GraphPad Prism ,

За намиране на връзката между експерименталните данни е използван инструмента *Curve Fitting Toolbox* от софтуерния пакет *MATLAB®*.

Получените резултати са публикувани в 3 статии в списания, 4 в сборници с доклади в пълен текст (2 самостоятелни) от международни конференции, и 5 в сборници с абстракти от международни конференции. 1 статия е подготвена за публикуване (Submitted). Всички публикации са на английски език.

Част от резултатите по дисертацията са докладвани на семинара по "Изследване на операциите" на ИМИ-БАН.

Дисертацията е със сериозен обем (203 страници, цитираната литература обхваща 339 заглавия, от които 5 на кирилица и 334 на латиница) и освен сведенията за собствените резултати може да служи и като полезен обзорен източник. Докторантът е получил и сериозна допълнителна квалификация с участието си в специализации:

□□ *Интензивен курс по DAAD: "Numerical Optimization and Applications"*, 28.05- 02.06.2012 г. в Нови Сад, Сърбия.

□□ *Training School no COST Action CM0801: "In silico tools for drug discovery"*, 15-20.10.2012 г. Сиена, Италия.

□□ *Интензивен курс по DAAD: "Applied Dynamic Programming", 20 - 26.08.2013 г. в Охрид, МАКЕДОНИЈА.*

□□ *Едномесечна специализация в Университета в Рен1, Франция, 01-30.10.2013 с ръководител проф. Румен Андонов, по проект "Наука и бизнес".*

□□ *Едномесечна специализация по DAAD, 15.10-15.11.2015*

Характеристика и оценка на приносите в дисертационния труд

Амбициозните цели за изясняване на математическите механизми на свързване на лиганд и рецептор и построяването на математически модели , обясняващи биологичния ефект:

- да се разработи математически модел на фармакологичен агонизъм, обобщаващ Теоретичния Хиперболичен Модел, посредством включване на механизма на del Castillo–Katz. Да се разгледа формирането на лиганд-рецепторен комплекс като марковски процес с краен брой състояния и непрекъснато време;
- да се приложи компютърно моделиране и молекулен докинг с делта- и мю-опиоидни лиганди с известни *in vitro* ефекти с делта- и мю-опиоидни рецептори;
- да се потърси връзката между структурата на лиганда, структурата на рецептора и биологичния ефект,

до голяма степен са постигнати според получените резултати:

1. Разработен е вариант на теоретичния хиперболичен модел на фармакологичен агонизъм, посредством включване на механизъм за активиране на рецептора на del Castillo–Katz.
2. Разработеният вариант на теоретичния хиперболичен модел и получените експлицитни формули за определяне на ефективната равновесна константа и ефикасността, описват и интерпретират по-пълно поведението на частичните агонисти и връзката между структурата на лиганда и биологичния му ефект, за което са представени доказателства.
3. Построен е марковски процес, моделиращ лиганд-рецепторните взаимодействия. Пресметнати са вероятностите за пределните състояния. Числените значения на тези вероятности показват, че такава система за масово обслужване адекватно моделира лиганд-рецепторното взаимодействие, дори в този прост случай.
4. Разработени са модели на делта- и мю-опиоидни рецептори и са решени задачи за докинг със серия от делта- и мю-опиоидни лиганди. Представени са доказателства, за наличие на корелация между докинг резултати и параметри на лигандите, установени *in vitro*. Създадените *in silico* модели на опиоидните рецептори могат да се прилагат за идентифициране на селективни лиганди с мю- и делта-опиоидна активност.
5. Разработеният модел на делта-опиоидния рецептор чрез хомоложно моделиране позволява оптимално да се определи афинитета на свързване на делта-опиоидни лиганди, чрез т. нар. ASP скоринг функция, чийто стойности определят потентността и ефикасността на агониста и антагониста.

6. Описана е биологичната активност на лигандите чрез тримерно моделиране, при което *in vitro* параметрите (IC50, KA, egel) са функции от стойностите на скоринг функциите от докинга и тоталната енергия, изчислена за лиганд-рецепторните комплекси.

Авторефератът, който е 46 страници, съответства на съдържанието на дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

В заключение считам, че дисертационният труд отговаря на изискванията за дисертационен труд и на Правилника на Югозападен Университет "Неофит Рилски" за придобиване на научни степени.

Въз основа на изложеното по-горе и най-вече 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

Н.Янев

