

СТАНОВИЩЕ

ОТ

доц. д-р Стоян Райков Везенков,

Факултет „Обществено здраве, здравни грижи и спорт”,
Югозападен Университет „Неофит Рилски”, гр. Благоевград
ул. „Иван Михайлов” 66, 2700 Благоевград; тел.: 0885929995,
ел.поща: vezenkov.stoyan@swu.bg

Относно: дисертационен труд за получаване на образователната и научна степен „доктор”, на асистент Фатима Исмаил Сапунджи на тема: **„Математически и компютърни модели в лиганд-таргетни взаимодействия”**

Професионално направление: 4.6. Информатика и компютърни науки

Научна специалност: „Информатика”

Научни ръководители: проф. д-р Петър Миланов и проф. д-р Невена Пенчева

Представям настоящото СТАНОВИЩЕ, съгласно ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, Вътрешните правила за развитие на академичния състав на ЮЗУ „Неофит Рилски“ и решение на ФС на Природо-математически Факултет /Протокол №12 от 02.09.2015/, като член на научното жури по защитата на дисертационния труд на докторант Фатима Исмаил Сапунджи, съгласно заповед № 2260/03.09.2015 г. на ректора на ЮЗУ „Неофит Рилски“ Благоевград.

С развитие на компютърните технологии и техните огромни изчислителни възможности през последните декади започнаха да се събират богати информационни бази от експериментални данни на всяко равнище на организация и функциониране на биологичните системи, от молекулярно до надорганизмово ниво. Математическото моделиране широко се прилага за решаване на множество оптимизационни задачи и проблеми в областта на биологическите науки. Работата в интердисциплинарни екипи стана добра практика и единствена възможност за по-пълно изясняване на природните феномени и за тяхното по-ефективно управление.

Изследванията на лиганд-рецепторни взаимодействия са от фундаментално значение в молекулярна биология, биоинформатиката, фармакологията, фармацевтиката като цяло. Откриването на рецептор-специфични лиганди, които модулират количествено и качествено биологичните ефекти от активацията на даден рецептор, обхваща множество подходи, методи и техники. Количествената оценка на ефектите, предизвикани от различните лиганди включва обикновено класически подходи като използването на изолирани тъканни и органни препарати от експериментални животни и клетъчни култури. Проблемите свързани с търсенето и намирането на високо селективни лекарства като лиганди за даден рецептор са от различно естество и касаят скъпо струващи синтези, консумативи и химикали, включително и убиване на животни. Този дълъг процес е не само скъп, но е свързан и с етичен аспект, който включва насилие върху животни. Ако скринингът на много голям брой аналози, понякога с хиляди, на лигандите се сведат до малък брой, които могат да бъдат тествани фармакологично, това може да спести време, финансови средства и преодолява частично етичния проблем при масовото използване на експериментални животни. Такива възможности ни дават подходи като математическо моделиране на лиганд-таргетни взаимодействия, както и съвременни *in silico* методи за тестване на

взаимодействието и „пасването“ на лекарството (лиганда) и съответния рецептор (таргета), които са актуални и интердисциплинарни направления.

В унисон с тези световни тенденции и добри практики, е предложена за защита дисертационен труд на докторант Фатима Сапунджи на тема „Математически и компютърни модели в лиганд-таргетни взаимодействия“.

Дисертационният труд има обем от 211 страници, от които 14 страници приложения и 20 страници използвана литература и е добре структуриран според изискванията. Резултатите са представени подробно и са добре онагледни в 54 фигури и 35 таблици. Прави впечатление големия обем на цитирани литературни източници, които са общо 339, от които само 5 са на кирилица, а останалите – на латиница.

Литературният обзор, който е написан компетентно и в него са включени глави, които са тясно свързани с интердисциплинарната проблематика. Подробно е описана ендогенната опиоидна система, която включва четири фамилии пептиди с опиоидно действие: ендорфини, енкефалини, динорфини и орфанени /ноцицептини/. Докторантката цитира множество данни, с които доказва, че те са обект на множество изследвания, включително математическо моделиране за оценка на селективни агонисти (лиганди). Правят впечатление както добрият стил на докторантката, така и компетентното и свободно използване на терминология от различни научни области – математическо моделиране, фармакодинамика, биоинформатика и др..

Целите и задачите са описани коректно и се базират на сериозни предишни изследвания, както и на т.нар. Теоретичен Хиперболичен Модел за оценка на фармакологичен агонизъм.

Методологията е описана много детайлно и считам, че е напълно адекватна на поставените цели и задачи. Много достъпно са описани и са тествани с конкретни данни специализирани и актуални за световни изследователски центрове софтуерни продукти, използвани за компютърно моделиране на взаимодействието лиганд–рецептор, като например GOLD, Mollegro, Avogadro, MOE, Chimera и други. Използването на тези софтуерни продукти предполага сериозни и задълбочени познания и умения, овладени при няколко специализации на докторантката, в нейната биография – в ИМИ-БАН, в IRISA, Рен, Франция; Training School „In silico tools for drug discovery“, Сиена, Италия.

Резултатите от математическото и компютърното моделиране на лиганд-таргет взаимодействията са описани в трета глава. Става ясно, че изследванията в дисертацията стъпват върху т.нар. QSAR (количествени зависимости структура-активност) като се предлагат нови подходи на компютърно и математическо моделиране на връзката между химическата структура на мю - и делта - опиоидни лиганди и мю- и делта- опиоидните рецептори с иницирираните от тях биологични ефекти. Изведени са експлицитни формули за пресмятане на основните параметри на фармакологичния агонизъм, които касаят варианта на „теоретичния хиперболичен модел“, в който е добавен нов механизъм на del Castillo-Katz, който по-пълно описва активирането на опиоидните рецептори на поне два етапа. Всъщност става дума за т.нар. вътреклетъчните сигнални каскади и вторични посредници, които опосредстват крайният биологичен отговор (ефект). От друга страна, интересен аспект на математическото моделиране на тези процеси е факта, че формирането на лиганд-рецепторния комплекс е разгледан като Марковски процес с краен брой състояния и непрекъснато време.

От представените доказателства става ясно, че разработеният модел по-пълно описва поведението на частичните фармакологични агонисти и връзката между структурата на лиганда и биологичния му ефект. Сам по себе си само този разработен математически модел е достатъчен за дисертационен труд. Но докторантката и

колективът, в който работи си поставят и постигат и други цели, като например, прилагане на компютърно моделиране и молекулен докинг с делта- и мю-опиоидни лиганди и рецептори, като използват ин витро ефекти на енкефалинови аналози, селективни към делта- и мю- опиоидни рецептори.

Получените данни са уникални, защото касаят модели на опиоидни рецептори, които се публикуват за първи път. Получените резултати са дискутирани и анализирани критично като се съпоставят с аналогични резултати в богатата справка от литературни източници. Докторантката прави подробен сравнителния анализи, дискутира компетентно връзката между структурата на лигандите и тяхната потентност, афинитет и селективност.

Направените изводи, с които съм напълно съгласен, вярно отразяват всички достижения в разработения дисертационен труд, които обхващат както математическото моделиране, така и приносните страни по отношение на опиоидните рецептори и характеристиките на изследваните аналози. В изводите е посочено, че за първи път в България е генериран модел на делта-опиоиден рецептор на базата на хомоложно моделиране, приложим за решение на докинг задачи. Известно е, че много малко изследователски групи в страната използват хомоложно моделирани при решаването на такива задачи. В изводите ясно е посочено, че стойностите на скоринг функцията ASP позволяват да се определи потентността и ефикасността на фармакологични агонисти, опиоидни лиганди.

Бих отправил следната препоръка към докторантката: при представянето на подобни резултати от бъдещи изследвания да формулира по-ясно приложните аспекти на изследваните модели, включително и практически насоки за приложение на експлицитните формули за оценка на лигандите, за да могат да бъдат използвани и прилагани от специалисти от различни области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Представеният дисертационен труд на Фатима Исмаил Сапунджи е богата изследователска работа върху изключително актуална, интердисциплинарна тематика, в областите на биоматематическо моделиране и биоинформатика. Тя демонстрира възможностите на докторанта да изследва комплексно, задълбочено и критично сложни проблеми и да предлага решения и интерпретации. Дисертационният труд напълно отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Вътрешните правила за развитие на академичния състав на ЮЗУ „Неофит Рилски“ за присъждане на образователната и научна степен „доктор“. С пълна убеденост предлагам на членовете на научното жури при ЮЗУ „Неофит Рилски“ да гласуват положително за присъждане на образователната и научната степен “доктор” на Фатима Сапунджи.

29.09.2015 г.
гр. Благоевград

Член на научното жури:
/доц. д-р Стоян Везенков/