



Montpellier, le 7 décembre 2015

Pr Gilles Subra,
Institut des Biomolécules Max Mousseron, IBMM
Faculté de Pharmacie de Montpellier
15 Avenue Charles Flahault, 34093 Montpellier. France
+33 4 11 75 96 05
Email: gilles.subra@univ-montpl.fr

Г-ца Калистратова придобива магистърската си степен в Химикотехнологичен и Металургичен Университет (ХТМУ), София през 2010 г. След това тя започва докторантура под двустранно съ ръководство между Университета на Монтпелие, Институт по Биомолекули Макс Мусерон (ИБММ), Франция и Катедра "Органична химия", ХТМУ София, България. Темата поставена за разработване в дисертационния труд е със заглавие: "Модифициране свойствата на биологично активни пептиди: Нови приложения на реакцията за O-N трансфер на ацилна група и димеризация на незащитени пептиди".

Подписан е договор между двата университета, позволяващ на г-ца Калистратова престой от 5 месеца на година във Франция. Аз съ ръководех работата по докторската дисертация на г-ца Калистратова заедно с д-р Мюриел Амблард, ръководител на екип F9: „Аминокиселини, Хетероциклени съединения, Пептиди и Белтъци” в ИБММ.

Научната работа на г-ца Калистратова беше насочена към различни стратегии за дизайн и синтез на аналози на биологично активни пептиди. В частност бяха разработени нови методики за синтез на пептиди с вътрешномолекулен мост („stapled” пептиди) и димеризация на незащитени пептиди. Бяха осъществени дизайн и синтез на димери на миметична последователност на протеина с апоптично действие p53, и димери на последователността на GHRP-6 (пептида, стимулиращ отделянето на хормона на растежа), които в бъдеще ще могат да бъдат изследвани. Тези изследвания отговарят

напълно на научната тематика на Катедра „Органична химия” на ХТМУ, където имат значителен опит в областта на синтеза на биологично активни пептиди.

Първата част от работата по дисертационния труд на г-ца Калистратова се отнася до разработването на нова структурна единица за синтез на пептиди с вътрешномолекулен мост чрез образуване на *O*-ацил изопептидна връзка между страничните вериги на подходящи остатъци, разположени по необходимия начин в последователността на даден пептид. За тази цел г-ца Калистратова приложи стратегия за синтез на нови структурни единици (синтони), които в последствие бяха въведени в моделни пептидни последователности с цел изучаване процесът на образуване на вътрешномолекуления мост. Бяха проведени многобройни опити преди окончателното утвърждаване на стратегията. Следващият етап бе осъществяването на реакцията на *O-N* ацилен трансфер при физиологично рН, имаща за цел преобразуването на вътрешномолекулната естерната връзка (депсипептидна) в амидна връзка. Тази стратегия позволява подобряване разтворимостта на един хидрофобен пептид преди неговото преобразуването при неутрално рН. Тази работа беше изпратена за публикуване в *Journal of Peptide Science* и е приета с минимални забележки за корекция.

Едновременно с това г-ца Калистратова работи върху нова методология за димеризация на незащитени пептиди. Този метод е представен във втората част на дисертацията. Той се състои в образуването на силоксанови връзки във водна среда при рН=7 между хибридни пептиди, всеки от които носещ диметилхлоросиланови групи. Бяха синтезирани също така димернии производни на -протеин р53, участващ в апоптозата, както и няколко димера на последователността GHRP-6 (пептида, стимулиращ отделянето на хормона на растежа), съдържащи диметилхидроксисилановите линкери, разположени в различни позиции от последователността. Понастоящем тези съединения се изследват и статия, основана на тези изследвания, включваща ЯМР анализите за изучаване образуването и стабилността на силоксановата връзка, е в процес на изготвяне.

Като се има предвид обемът на работа, осъществен от г-ца Калистратова, и усвоените техники по време на работата по дисертационния труд давам положително мнение на защитата на кандидатката за придобиване на степента „доктор“ на ХТМУ, София и Университета в Монтпелие.

Изготвено в Монтпелие, 7.12.2015

Жил Субра /подпис/

