



Montpellier, le 6 décembre 2015

Dr Muriel Amblard,
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: muriel.amblard@univ-montp1.fr

След придобиване на образователна степен „магистър“ от ХТМУ София, България през 2010 г., г-ца Калистратова започва докторантура на тема: "Модифициране свойствата на биологично активни пептиди: Нови приложения на реакцията за O-N трансфер на ацилна група и димеризация на незащитени пептиди". Тази докторантура е реализирана в съ ръководство в контекста на сътрудничество между Институт за Биомолекули Макс Мусерон (ИБММ, Университет на Монпелие) и Катедра „Органична химия“, ХТМУ София, България. Подписано е споразумение между двата университета, позволяващо на г-ца Калистратова да осъществи своята работа по докторската дисертация редувайки двете лаборатории.

Работата по дисертационният труд на г-ца Калистратова, която съ ръководех с проф. Жил Субра, осъществена като част от екип F9, „Аминокиселини, Хетероциклени съединения, Пептиди и Белтъци“, ИБММ, засяга приложни и фундаментални аспекти в дизайна и синтеза на биологично активни молекули. В частност бяха разработени нови методики за синтез на пептиди с вътрешномолекулен мост („stapled“ пептиди) и беше изследвана димеризацията на биологично активни молекули. Приложната част на този проект се отнася до дизайна и синтеза на димери на производна последователност на апоптичния белтък p53 и димери на последователността на GHRP-6 (пептид, стимулиращ отделянето на хормона на растежа). Тези изследвания се преплитат напълно в научните тематики на Катедра „Органична химия“ на ХТМУ, която има значителен опит в 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 и правилно разположени в пептидната последователност остатъци. За тази цел г-ца Калистратова приложи стратегия за синтез на нови структурни единици (синтони), които бяха след това въведени в моделни пептидни последователности с цел изучаване процесът на образуване на вътрешномолекулен мост. Бяха проведени многобройни опити преди окончателното утвърждаване на стратегията. След това беше изучена реакцията на *O*-*N* ацилен трансфер при физиологично рН, имаща за цел преобразуването на естерната връзка (депсипептидна) от вътрешномолекулен мост в амидна. Тази стратегия води до подобряване разтворимостта на иначе хидрофобния преди преобразуването в неутрално рН пептид. Тази работа беше изпратена за публикуване.

Във втората част на докторантурата си г-ца Калистратова работи върху нова методика за димеризация на незащитени пептиди. Този метод се състои в образуването на силоксанови връзки между хибридни пептиди, притежаващи диметилхлоросиланови групи. Най-напред беше синтезирана миметична последователност на протеина р53, участващ в апоптозата. С цел да се направи сравнение, същата последователност беше димеризирана чрез използване на циклоприсъединяване по Хюзген между два модифицирани пептида, притежаващи азидна част или алкин в N-края. Накрая също бяха синтезирани няколко димера на аналози на последователността GHRP-6 (пептид, стимулиращ отделянето на хормона на растежа), като диметилхидроксисилановите линкери бяха въведени на различни позиции в последователността. Хомодимеризацията беше осъществена във вода при неутрално рН с цел имитиране на физиологичните условия. Тези съединения са в процес на изследване и е предвидена статия, базирана на тези изследвания.

В заключение, с оглед на извършената работата от кандидатката и знанията, придобити по време на докторантурата, давам положително мнение за защитата на докторската дисертация на г-ца Калистратова за придобиване на степента „доктор“ на ХТМУ, София и Университета в Монтпелие.

Изготвено в Монтпелие, 6.12.2015

Мюриел Амблард /подпис/

