

СТАНОВИЩЕ

относно дисертационен труд на тема: **„Модифициране свойствата на биологично активни пептиди: Нови приложения на реакцията за O-N трансфер на ацилна група и димеризация на незащитени пептиди”**,

представен от инж. Александра Делчева Калистратова за присъждане на образователната и научна степен **„доктор”** по научната специалност 4.2. „Химически науки” (Органична химия)

от доц. д-р инж. Данчо Любенов Даналев, катедра „Биотехнология”,
Химикотехнологичен и металургичен университет - София

Наличието на полифункционални аминокиселини в природата дава възможност за протичането на голям брой химични реакции, включващи функционалните групи на аминокиселините в страничната верига. Това е довело до съществуването на възможности за създаването на огромно разнообразие от белтъци и гликопептиди, изпълняващи разнообразни функции в организма. Една от тези възможни реакции е тази на O-N (при наличие на Ser или Thr в първичната структура) и S-N (при наличие на Cys в първичната структура) ацилен трансфер. Днес тази реакция намира широко приложение в синтетичната пептидна химия за получаването на „трудни” пептидни последователности при синтезата на пептиди, белтъци и гликопептиди с разнообразна физиологична активност. Огромно нейно предимство е факта, че тя протича при физиологични условия (pH, температура и водно-буферна среда). В този контекст несъмнено избраната област за изследван от докторантката и нейните научни ръководители представят една ключова алтернатива за синтез на нови биомолекули.

По т.2. Преглед на дисертационния труд

Представеният ми за рецензия дисертационен труд е в областта на Биоорганичната химия и по специално синтетичната химия на пептидите и белтъците. Той е изложен на 110 стандартни страници. Работата е много добре структурирана със съответни раздели: **Въведение** – 2 стр., Глава първа **„Литературен обзор”** – 20 стр., Глава втора **„Цел и задачи”** – 2 стр., Глава трета **„Реакция на O-N ацилен трансфер и приложението ѝ за синтез на циклични (stapled) пептиди”** – 27 стр., Глава четири **„Използване на click химия за получаване на димерни пептиди”** - 8 стр., Глава пет **„Експериментална част”** – 33 стр., Заключение – 2 стр., Приноси – 1 стр. и

Използвана литература – 5 стр. Цитирани са 107 литературни източника, като по-голямата част от тях са след 2000 година, което показва съвременността и актуалността на тематиката на докторската дисертация. Дисертационния труд е онагледен с голям брой фигури и схеми на проведените реакции, което спомага за лесното проследяване и анализиране на получените от докторантката резултати. Новосинтезираните съединения са доказани чрез LC/MS, което е позволило на докторантката да овладее една съвременна техника за разделяне и анализ на биомолекули. Всички анализи на целевите съединения са представени в дисертацията, което е доказателство за изцяло извършена от дисертантката работа.

В литературният обзор последователно е разгледано приложението на реакцията на O-N ацилен трансфер за синтез на различни физиологично активни вещества в това число Ser и Thr съдържащи линейни и циклични пептиди, пептиди с вътрешномолекулен мост (stapled пептиди), инхибитори на HIV-1 протеиназата и др. В допълнение тук са разгледани основните методи за пептиден синтез, нуждата от използване на активиращи агенти в процеса на образуване на пептидна връзка и интереса към димерните пептиди за практиката. Целта на дисертационния труд следва логично от направеният литературен обзор, като поставените за нейното постигане задачи са добре формулирани и онагледени с подходящи схеми и фигури.

В трета глава от дисертационния труд докторантката е описала своите опити за последователно получаване на диазепин диони, псевдопептиди и пептиди съдържащи вътрешномолекулен мост (stapled пептиди) посредством реакция на N-O ацилен трансфер. По време на тези синтези докторантката е усвоила и двата основни метода за пептиден синтез - в разтвор (SPS) и върху твърдофазен носител (SPPS). В допълнение е синтезирала и полимерен носител (смола) специфично модифициран за нуждите на поставените задачи в нейния дисертационен труд.

В следващата глава докторантката описва своята работа върху димеризацията на незащитени пептиди чрез използване на “click” химия. Използвани са различни линкери между двата фрагмента, като е изследвана способността им да служат като мост между тях.

Всичко изложено до тук е довело до натрупване на богат експериментален опит у докторантката.

В дисертационния труд са допуснати някои технически грешки, например на стр. 8 в аббревиатурите SPPS е отбелязан като SPSS, на стр. 76 в скоби е отбелязано

Chapter и някои други. Тези неточности обаче в никакъв случай не намаляват стойността на изработеният дисертационен труд и неговата значимост.

Приносите от дисертационния труд са както следва:

- Изследвана е възможността за приложение на реакцията на O-N ацилен трансфер за получаването на различни физиологично активни вещества в разтвор и върху твърдофазен носител
- Изследвана е реакцията на димеризация на пептиди при физиологични условия с използването на различни линкери

По т. 3. Оценка на съответствието между автореферата и дисертационния труд

Автореферата на дисертационния труд е разположен на 45 страници и напълно отговаря на изискванията на чл.11, т.5 от ППНСЗД на ХТМУ, като обхваща изцяло следните раздели от дисертационния труд Въведение, Цел и задачи, Резултати и Дискусия, Изводи, Приноси и Списък с публикациите по темата на дисертацията и участията на докторанта в научни форуми.

По т. 5. Мнение за публикациите на докторанта по темата на дисертационния труд

Към момента на представянето на дисертационния труд, същият е оформен в 2 публикации, от които:

- 1 публикация в специализирано научно издание с импакт фактор Journal of Peptide Science (i.f. 1.546) – **приета за печат**
- 1 публикация подготвена за печат

Така представените резултати покриват минималните изискванията на чл. 11, т.4 от ППНСЗД на ХТМУ за защита на ОНС „доктор”.

Въпреки, че докторантката е пропуснала да отбележи в материалите по своя дисертационен труд, съм наясно, че тя е взела участие в няколко научни проекта финансирани от фонда за научни изследвания на ХТМУ.

По т. 7. Лични впечатления от докторанта

Познавам инж. Александра Калистратова от съвместната ни работа с нейната научна ръководителка проф. Найденова. Личните ми впечатления са, че инж. Калистратова се отличава като аналитичен млад човек с отлична теоретична подготовка

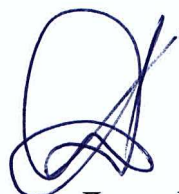
и притежаващ уменията на добър експериментатор. Тя умее също така добре да работи в екип и да прилага своите теоретични знания в практиката, което недвусмислено пролича по време на работата ѝ по настоящия дисертационен труд. Умее да оценява изключително аналитично и задълбочено поставените пред нея проблеми и да предлага начини за тяхното разрешаване. Това ми дава основание да считам, че инж. Калистратова притежава всички качества да се реализира в практиката. Тя е член на Българското Пептидно Дружество и активно участва във всички негови мероприятия. Не на последно място бих искал да отбележа че инж. Калистратова владее отлично няколко чужди езика (английски, и френски), в което съм имал възможността да се убедя лично и което несъмнено ще окаже важно значение и ще спомогне за нейната бъдеща успешна реализация.

По т. 8. Заключение

Отчитайки факта, че „доктор” е образователна и научна степен, считам, че инж. Александра Калистратова е усвоила в значителна степен една от най-обширните области в Биоорганичната химия, а именно синтеза на пептиди. Без съмнение от изложеното в дисертационния труд става ясно, че тя е усвоила знания и от двамата си научни ръководители и се е изградила като един надежден, млад учен. Всички тези факти са довели до оформянето на дисертация с добро фундаментално и научно-приложно ниво.

Във връзка с всичко изложено до тук убедено ще подкрепя присъждането на образователната и научна степен „доктор” на инж. Александра Калистратова.

10.12.2015
София



доц. д-р инж. Данчо Даналев