

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на Петко Иванов Петков на тема „Моделиране на токсични ефекти, основани на взаимодействие на химични съединения с ензими, хормони и ДНК” за присъждане на образователна и научна степен „доктор” по научна специалност 02.11.11 „Технология на биологично активни вещества”

Рецензент: проф. д-н Цонка Иванова Годжевъргова

Катедра Биотехнология при Университет „проф. д-р А. Златаров”

Предоставеният ми за рецензия дисертационен труд се отнася до математическо моделиране на токсични ефекти, основани на взаимодействие на химични съединения с ензими, хормони и ДНК. Още от заглавието се подразбира, че изследователската дейност на дисертационният труд е разпределена в три направления и изложението както на теоретичната част, така и на експерименталната част върви по тези три направления.

1. Актуалност на проблема

Съгласно закона за Регистрация, Оценка и Одобрение на химичните съединения на Европейския съюз от 2007 г., на всяко съединение трябва да се открие досие, което да съдържа информация за потенциалната му способност да предизвиква токсични ефекти. Такова досие се изисква както за новосинтезираните химични съединения така и за повече от 30 хиляди индустриални съединения използвани в Европа, които не притежават оценка за токсичност. Съобразно политиката на Европейския съюз един алтернативен и перспективен подход за оценка на риска за човешкото здраве е използването на компютърни (*in silico*) методи. На базата на тази оценка съединенията с висока вероятност да бъдат токсични се подлагат на експериментално тестване. Очевидно е, че математичните модели са перспективен и икономически изгоден начин за оценка на токсичните

ефекти на химичните съединения и имат важно социално значение, тъй като чрез тях се прави оценка на риска за човешкото здраве.

В дисертационният труд моделирането на токсичните ефекти на определени химични съединения се извършва чрез разработения в ЛМХ метод за 3D-QSAR анализ-COREPA, чрез който се дефинира общия реакционен образ на група съединения със сходна биологична активност. Предимството на 3D (Q)SAR методите е, че чрез тях се оценява освен свързаността на атомите в молекулата на химичното съединение, още молекулната геометрия, електронната структура, както и физико-химичните свойства на изучаваните съединения. На базата важността на изучаваните проблеми и умелото им решаване е очевидно, че темата на дисертационния труд на инж. Петков е изключително актуална и перспективна.

2. Преглед на дисертационния труд и анализ на резултатите

Дисертацията е структурирана и написана по общоприетия начин с обем 157 страници. Тя съдържа разделите: Литературен обзор, експериментална част, изводи, литература, публикации свързани с дисертационната работа, насоки за бъдещи изследвания и приложения. Онагледена е с 8 таблици и 43 фигури. Използваните в дисертацията литературни данни са включени в 6 приложения, предоставени на електронен носител.

Авторът на дисертацията прави своя обзор въз основа на 122 литературни източници. Обзорът съдържа богата, добре структурирана и подредена информация върху разглежданите проблеми. Той е в пряка връзка с експерименталната част и илюстрира информираността и компетентността на докторанта по темата на дисертационния труд. Много добро впечатление прави представеното обобщение на литературния обзор, в което са направени изводи какво е направено в трите направления и на тяхна база веднага след това са формулирани задачите на дисертационната работа.

Основната цел на дисертационния труд е извеждане на модели за прогнозиране на биологични ефекти с различна специфичност на обуславящите ги биохимични взаимодействия. Тя е дефинирана още в края на въведението, но според мен целта и задачите трябва да бъдат поставени преди експерименталната

част. За постигането на тази цел са дефинирани три задачи, които звучат като направления, като в първата задача има включено изречение звучащо като извод.

Първата задача на дисертанта е да създаде категоризационен модел за прогнозиране на афинитета за свързване на органични химични съединения с арил хидрокарбоновия рецептор. В допълнение към тази задача е изследвана количествената зависимост на афинитета за свързване със силата на тяхната генна експресия. Дисертантът посочва, че до сега няма разработени механистични QSAR модели, които да позволяват количествено да се оцени афинитета на свързване с арил хидрокарбоновия рецептор при наличието на експериментални данни само за генна експресия и обратно. Именно това е нов елемент в разработения модел от дисертанта. Категоризационният QSAR модел е разработен на базата на обучаващо множество от 142 структурно разнородни химични съединения с налични данни за свързване с AHR. Афинитетът на свързване на изследваните съединения с AHR е представен в относителни еквивалентни единици спрямо този на радиобелязан тетрахлор-добензо-диоксин (TCDD). Данни за генна експресия са събрани от различни литературни източници за 51 съединения. За 64 съединения са намерени данни едновременно за свързване с арил хидрокарбоновия рецептор и за генна експресия. Включването на данни за генна експресия дава допълнителна възможност за разграничаване между агонисти и антагонисти. Моделът е тестван върху външна тестова група от 51 съединения, предизвикващи различна по сила генна експресия. Установена е корелация между афинитетно свързване и генна експресия, позволяваща прогнозирането на агонистите да се извърши с експериментални данни за генна експресия.

Идентифицирането на структурните характеристики отговорни за инхибиращото действие на някои химични съединения спрямо цитохром P450 ароматаза е втората задача заложен за решаване в дисертационния труд. Повечето от съществуващите (Q)SAR модели предоставят механистична интерпретация на всеки етап от взаимодействието на инхибиторите с каталитичния център на ензима. Слабост на всички тези модели е, че са изведени за отделните химични класове. За решаването на втората задача са идентифицирани структурните характеристики на

222 съединения, които са специфични за активността на стероидните и нестероидните инхибитори на ароматазата; направено е обобщение на тези структурни характеристики в йерархично организирано дърво на решенията и е създаден категоричен SAR модел, в който тези структурни характеристики да се използват за скринингови цели на структурно разнородни химични съединения. Създаденият категоричен SAR модел има важно практическо приложение за идентифицирането на лекарствени средства за борба с рака на гърдата. Разработеният модел демонстрира чувствителност от 87% към структурно разнородни инхибитори на ароматазата. Много интересен е вероятностния подход за симулиране на метаболизма (TIMES), разработен също в ЛМХ и използван за решаване на тази задача.

В основата на решаването на третата задача стои обобщаването на експериментални данни, отчитащи генотоксичните ефекти на едни и същи химични съединения в различните нива на биологична организация (*in vitro* и *in vivo*). Създадена е работна схема от 162 химични съединения с налични експериментални данни за мутагенност и генна токсичност в три различни нива на биологична организация: *in vitro*, *in vivo* в черен дроб и *in vivo* в костен мозък. Анализът на литературните данни за тези съединения позволява да се идентифицира метаболитната „логика”, която определя биологичната наличност на съединенията в живите организми. На тази метаболитна „логика” се основава разработването на два *in vivo* модела за генотоксичност - в черен дроб и в костен мозък.

В заключителната част са направени 12 обобщени извода, в които са резюмирани резултатите от изследванията по поставените задачи. Те произтичат изцяло от експерименталните резултати. Дисертантът не е посочил отделно научните си приноси, но за сметка на това много ясно е диференцирал веднага след обзора какво е постигнато до сега от други автори и какво ново ще се разработи в дисертацията. Накрая на дисертационният труд много приятно впечатление правят насоките за бъдещи изследвания, които са доказателство за бъдещето развитие на автора в същото научно-изследователско направление.

Имам дребни терминологични забележки - По правилно е да се използва термина афинитет на свързване вместо потентност; субстрат вместо прототип и др.

4. Мнение за публикациите на дисертанта по темата на дисертационния труд

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 4 публикации в чужди списания – 3 статии в SAR and QSAR in Environmental Research с импакт фактор 1.667 и една статия в Chemical Research in Toxicology, с импакт фактор 3.667. Статиите са в съавторство, като в две от тях кандидатът е на първо място, а в останалите две на 2 и 4 място. Няма никакво съмнение, че докторантът е самостоятелен и има съществена роля при оформянето на резултатите и публикуването на статиите. В три от публикациите докторантът е в съавторство с чужди автори. Посочени са 7 цитати на неговите публикации. Големият брой участия на дисертанта в международни конференции и симпозиуми (6 броя) показва едно много добро популяризиране на научните резултати. Докторантът е взел участие в 7 научно-изследователски проекти – 4 проекти с водещи световни фирми Dow Chemical и DuPont и 3 проекти с Националния институт по здравни науки в Япония.

5. Оценка на съответствието между автореферата и дисертацията.

Авторефератът е в обем 39 страници и е със структура и съдържание, съответстващи на дисертацията.

Държа да отбележа, че общото ми впечатление е за една добре извършена работа от докторанта. Дисертационният труд е на високо-научно ниво. Освен това извършена е голяма по обем работа, включваща много събрани данни. Налице е значителна научна продукция. Настоящата дисертация е едно достойно продължение на постиженията на световно известната школа по хеометрика на проф. Мекенян.

6. Въпроси към докторанта:

1. Има ли забранени да се произвеждат някои от изследваните от вас органични съединения, които показват силен афинитет на свързване с арил хидрокарбония рецептор? Има ли индустриално производство на тетрахлор-добензо-диоксин сега?

2. На базата на кои критерии определяте чувствителността и селективността на вашите модели?

3. От значение ли са аналитичните методи, по които са определени събраните данни и включват ли този критерий при извеждането на вашите модели, тъй като някои методи са по-точни, по-чувствителни, а други методи дават по-често фалшиви резултати?

4. Ако съществуват различни данни за едни и същи съединения от различни лаборатории, кои са критериите за тяхното изключване или за включване във вашите модели?

Заключение

В дисертационния труд на Петко Иванов Петков се разглеждат важни и актуални въпроси. В процеса на разработване на дисертацията си докторантът е разширил и задълбочил своите знания в решаването на проблеми от токсикологията чрез методите на хемометриката. По начина на разработване, структура, обем и съдържание и постигнати научно-приложни приноси представеният дисертационен труд отговаря на изискванията за Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото прилагане, както и на съответния Правилник на Университет „Проф. д-р Асен Златаров” – Бургас. Всичко това ми дава основание да дам положителна оценка на дисертационния труд и да препоръчам на Научното жури да присъди на Петко Иванов Петков образователна и научна степен „доктор” по научна специалност 02.11.11 „Технология на биологично активни вещества”

7 август 2013 г.

Бургас

Рецензент:



/проф. д-р Ц. Годжевъргова/