

РЕЦЕНЗИЯ

От д-р Снежанка Методиева Бакалова – доцент в ИОХЦФ – БАН

член на научно жури

съгласно заповед No РД-09-124/12.07.2023г. на Директора на ИОНХ-БАН
на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен
'доктор'

в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“

Професионално направление 4.2. „Химически науки“

научна специалност „Теоретична химия“

Автор: Нина Бойкова Стоянова - Нанкова

Тема: *Теоретично изследване на специфично влияние на средата върху механизма на протонен пренос при мономерни единици на нуклеиновите киселини и биологично активни съединения*

Научен ръководител: проф. дхн Венелин Енчев - ИОНХ – БАН.

Автор на дисертационния труд е Нина Бойкова Стоянова - Нанкова – докторант в самостоятелна форма на обучение към лаборатория „Теоретична и изчислителна химия“ на ИОНХ – БАН. с научен ръководител проф. дхн Венелин Енчев - ИОНХ – БАН.

Представени са следните материали:

1. Автобиография
2. Диплома за завършено образование ОКС магистър.
3. Заповед № РД-09-78/28.06.2019 г. за зачисляване като докторант на самостоятелна подготовка
4. Заповед № РД-09-92/14.06.2022г. за отчисляване с право на защита.
5. Заповед № РД-09-123/14.07.2022г. за промяна на заглавието на дисертационния труд.
6. Протокол № 4/2023г. от заседание на Колоквиума по обща и неорганична химия за предварителна защита на проекта за дисертационен труд
7. Удостоверение № 85/25.10.2019г. за изпит по английски език.
8. Протокол от конкурс и тест от 22.11.2019 г.
9. Протокол за проведен изпит по специалността от 31.03.2020 г.
10. Сертификат за успешно завършен курс по "Квантово-химични методи"
11. Сертификат за успешно завършен курс по "Квантово-химични пресмятания на ЯМР параметри"
12. Дисертационен труд на тема " *Теоретично изследване на специфично влияние на средата върху механизма на протонен пренос при мономерни единици на нуклеиновите киселини и биологично активни съединения* "
13. Автореферат на дисертационния труд

14. Списък и копия от научни публикации
15. Списък със забелязани цитатии по публикациите
16. Списък на участия в научни конференции
17. Списък на участия в научни проекти
18. Справка за изпълнението на критериите на ИОНХ – БАН за получаване на образователната и научна степен “доктор”.

Представеният от ас. Нина Стоянова - Нанкова комплект материали на хартиен и/или електронен носител е в съответствие със Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника за развитие на академичния състав на ИОНХ - БАН, и отговаря на критериите на ИОНХ - БАН за придобиване на научната и образователна степен „доктор“.

В дисертацията са включени 3 публикации, една от които е в списание с квартил Q1, а другите две са в списания с квартил Q2. По първата от тях са забелязани 5 цитата. В две от представените публикации Нина Стоянова - Нанкова е първи автор. В една от тях има само двама автори – докторантката и научния й ръководител. Докторантката е съавтор на още една публикация, в списание с квартил Q2, за която са забелязани 9 цитата.

Участва в три текущи проекта с ФНИ. Била е учасник в четири приключили проекта с ФНИ. Съавтор е на участия в 22 научни форума.

Нина Стоянова - Нанкова е студент във Факултета по химия и фармация на СУ „Кл. Охридски“ от 2011 г. до 2018 г.. През 2016 г. придобива ОКС „Бакалавър“ по компютърна химия, а през 2018 г. придобива ОКС „Магистър“ по медицинска химия. В периода 02. 2016 г. – 04.2019 г. е работила последователно като химик и асистент в ИОХЦФ-БАН, а от 05.2019 г. е асистент в лаб. „Теоретична и изчислителна химия“ на ИОНХ – БАН. От 01.07.2019г. е докторант на самостоятелна подготовка в лаб. „Теоретична и изчислителна химия“ на ИОНХ – БАН. Отчислена е с право на защита на 01.05.2022г. Владее много добре английски език. Работи на високо ниво с различни програми, които се използват в изчислителната химия.

Дисертационният труд е написан на 120 стр. и съдържа 46 Фигури, 32 таблици и 197 цитирани литературни източника. Състои се от осем глави – (i) Увод, (ii) Литературен обзор, (iii) Цели и задачи, (iv) Квантово-химични методи, модели и изчислителна процедура, (v) Резултати и дискусия, (vi) Изводи, (vii) Приноси, (viii) Литература и накрая има раздел, който съдържа приложения (списък на публикации, информация за забелязани цитати, участия в научни форуми). Дисертацията е написана на добър професионален език.

Представената дисертация на Нина Стоянова-Нанкова е посветена на тавтомерните форми на цитозин и гуанин, техните нуклеозиди и нуклеотиди. Известно е, че съществуването на близки по енергия и лесно превръщащи се един в друг изомери на нуклеиновите бази е в основата на възможността за съществуването на многобройни вариации на образуваните от тях вторични структури на нуклеинови киселини и оттам на обусловената от тях наследственост. В този смисъл работата на дисертантката е свързана с най-първичното ниво на

огромната пирамида на науката за биологичната наследственост. Поставените пред дисертацията цели са:

- Оценка на възможностите за съществуване на (редки) тавтомерни форми на нуклеобазы и нуклеотиды в газова фаза и водна среда
- Определяне на механизма на образуване на тавтомерни форми на бази и нуклеотиды в присъствие на водни молекули
- Изследване влиянието на средата върху целевите биологично активни молекули
- Изясняване характера на свързване и афинитета на биологично активни молекули към нуклеотиды

Избраната за постигане на поставените цели методология се състои в теоретичното квантовохимично изследване на голям брой възможни тавтомери на избраните обекти и анализ на изчислените им енергетични характеристики във връзка с изброените цели на дисертацията. Представен е стегнат, но изчерпателен обзор на литературата по наличните експериментални доказателства свързани с избраните за изследване нуклеобазы и извършените досега теоретични разработки. Също така стегнато, но с подчертано разбиране на възможностите и проблемите на теорията, са описани предвидените методи на изследване. Избраното основно ниво на пресмятания, MP2/6-31G(d,p), е напълно съвременно и подходящо за систематични разглеждания на големи по обем съвкупности от молекули.

За разлика от публикуваните досега теоретични изследвания на цитозин, използвали изчислената обща (електронна плюс ядрена) енергия на молекулите, дисертантката използва пълната вибрационно коригирана Гибсова енергия, което позволява пресмятането на разпределението на тавтомерите при различна температура за по-добро сравнение с експериментите. Пресмятанията разглеждат и енергетичните бариери и съответните скоростни константи при вътрешно-молекулните преноси на протон, както и при конформационни превръщания на изомери. При преноса на протон са намерени бариери за превръщането от около и над 40 ккал.мол⁻¹. При конформационните превръщания намерените бариери са значително по-ниски, около 8 ккал.мол⁻¹. Прогнозирано е едновременното съществуване на пет изомера на цитозин в газова фаза, което съвпада със скорошни експериментални резултати. При гуанина очакванията са за 6 изомера в газова фаза, което също отговаря на скорошни експерименти. Във воден разтвор се очакват три изомера на цитозин, което отговаря на експеримента. Същият резултат е получен и за съответните нуклеотиды, като в разтвор присъстват трихидратирани тавтомерни форми. В присъствие на вода, действаща като катализатор, тавтомерните превръщания са значително по-бързи, което води до образуване на смеси от изомери. Намерените при тези превръщания бариери са два до три пъти по-ниски, отколкото в газова фаза, между 18 и 14 ккал.мол⁻¹. За гуанин и нуклеозиды са установени смеси от тавтомери както в газова фаза, така и във воден разтвор. Разбира се, при гуанина и неговите производни техният брой е значително по-голям отколкото при цитозина. Разглежданията им по относителни

Гибсови свободни енергии са значителен принос към натрупаното до момента познание върху характеристиките на тези важни молекули.

Разгледана е подробно пълната повърхнина на Гибсовата свободна енергия на хидратационния клъстер около гуанозинова молекула, оградена от четири молекули вода, т.е. промяната на конфигурацията на вътрешната хидратационна сфера при нейната тавтомеризация от 4-оксо-3-амино към 4-хидрокси-3-имино и обратно, с пренос на протон, подпомогнато от вода. При това не се променя конформацията на рибозния фрагмент. Цикличният пренос на протон се извършва с бариера от 18 кал.мол⁻¹ на ниво MP2/6-31+G(d,p) и 22 ккал.мол⁻¹ на ниво SCS/MP2/6-31+G(d,p), докато разликата в енергиите на тавтомерите е 5 – 6 ккал.мол⁻¹. Проследена е вътрешната реакционна координата на реакцията в правата и обратната посока, започвайки от локализираната преходна структура. Словесното описание на извършващата се реакция би спечелило от анимираното си представяне, което не е съвсем невъзможно дори при наши условия.

Разгледан е преносът на протон, подпомогнат от вода, на биологично активното производно на гуанин - ацикловир. Показано е, че най-стабилен във вода е неговият аминоксо тавтомер.

Изследвано е взаимодействието на 2-карбоксамидо-1,3-индандион, CAID, с гуанин и нуклеотиди. Не се установява склонност към интеркалация, което предполага, че свързването се осъществява чрез водородни връзки и вероятно е с участието на фосфатните фрагменти на нуклеотидите. CAID, поради липсата на цитотоксичност, може да се ползва като флуоресцентен ДНК или РНК биомаркер.

Имам лични впечатления от работата на ас. Нина Стоянова - Нанкова , тъй като сме работили в една лаборатория в периода 2016 – 2019 г. Тя беше и член на успешно приключен проект с Фонд Научни изследвания, на който бях ръководител. Има голям капацитет от знания, като редовно подновява. Намира време да навлиза в сравнително нови за нея тематики, активно да участва в дискусиите на колектива, както и да извършва при нужда някои необходими квантово-химични пресмятания.

Смятам, че запознаването с и овладяването на множеството теоретични методики, използвани в дисертацията ѝ е достатъчна препоръка към ас. Нина Стоянова - Нанкова да продължи овладяването им за следващи изследвания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд **съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички** изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на Правилник на ИОНХ-БАН за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантът(ката) ас. Нина Стоянова - Нанкова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Теоретична химия като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор'** на ас. Нина Стоянова - Нанкова в област на висше образование: 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.2. „Химически науки“, научна специалност „Теоретична химия“

30 септември 2023 г.

Рецензент:

Доц. д-р Снежанка Бакалова