

СТАНОВИЩЕ

за дисертационния труд за присъждане на образователна и научна степен "доктор" по 4.3. Биологически науки (Молекулярна биология)

на **Ася Свиленова Цанова**, задочен докторант в Катедрата по биохимия, Биологически факултет на СУ "Св. Кл. Охридски"

Член на научно жури: **чл. кор. проф. Здравко Иванов Лалчев дбн**, от Катедрата по биохимия при БФ на СУ „Св. Кл. Охридски“

Документите по дисертацията на Ася Свиленова Цанова за присъждане на образователна и научна степен "доктор" по 4.3. Биологически науки (Молекулярна биология) са подготвени съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ и Правилника за неговото приложение.

Ася Цанова е родена през 1980 г. в гр. Плевен. През 2003 г. завършва бакалавърска степен по Молекулярна биология, а през 2005 г. – магистърска степен по Молекулярна биология в Биологически факултет на Софийски Университет "Св. Кл. Охридски". През периода 2006 г. – 2007 г. работи в "Чайкафарма Висококачествени лекарства" АД-София като биолог, а от 2007 г. е асистент по биохимия в Катедра "Химия и биохимия" на Медицински факултет на Софийски Университет "Св. Кл. Охридски". От януари 2010 г. е зачислена като задочен докторант към Катедрата по биохимия на Биологически факултет на СУ.

По темата на дисертационния труд, озаглавен "Свойства и механизми на действие на невропептиди с моделни мембрани с оглед приложението им във фармакологията" тя има публикувани 4 научни статии, от които 3 в списания с общ ИФ над 8.0 и 1 статия в списание без ИФ. В 4-те статии А. Цанова е първи автор, което говори за нейния личен принос. За една от статиите до момента са забелязани 3 цитирания в международни списания. А. Цанова има 8 участия с доклади и постери на международни научни форуми – 6 конференции и 2 конгреса, в които е първи автор.

Тези наукометрични данни на трудовете на Цанова напълно покриват препоръчителните изисквания на Биологическия факултет на СУ за дисертационен труд за образователната и научна степен „доктор“.

Дисертационният труд съдържа 137 страници, 69 фигури и 1 таблица. Цитирани са 262 литературни източника, от които 2 на кирилица и 260 на латиница. Оформлението на дисертацията прави добро впечатление.

Целта на дисертацията е да се изследва в сравнителен аспект взаимодействието на синтетичните невропептиди метионин-енкефалин (Met-enk) и левцин-енкефалин (Leu-enk), както и на техните амидирани производни (Met-enk-NH₂ и Leu-enk-NH₂), с монослойни и бислойни липидни филми, съставени от различни по заряд индивидуални фосфолипиди, от смеси на "рафтови" липиди и от такива, изграждащи мембраните на нервните клетки.

Дисертацията е планирана и изпълнена на високо професионално ниво. Използвани са две моделни системи: липидни Лангмюирови монослоеви (MicroTrough X, Kibron Inc., Finland) и липидни бислойни тънки течни филми (ЛТТФ). Моделните системи са комбинирани с тензиометричен метод на Wilhelmy за измерване на повърхностното напрежение; с Брюстър-ъглова микроскопия (БАМ) за изследване морфологията на монослоеве, както и с микроинтерферометрична техника на Шелудко и Ексерова за образуване и изследване на ЛТТФ.

В дисертацията са получени редица оригинални резултати, които определят високата й научна стойност, по-важните от които бих споменал:

- Показана е доминиращата роля на електростатичните взаимодействия между различно заредени форми на метионин-енкефалин и фосфолипиди с различен заряд в монослоеве и е установено количествено по-затруднено проникване на цвтерйонния Met-enk към монослоеве от цвтерйонния фосфатидилхолин (спрямо монослоеве от анионния фосфатидилглицерол), както и улеснено проникване на катионния Met-enk-NH₂ (спрямо това на Met-enk) към монослоеве от фосфатидилглицерол.

- Установена е различна степен на проникване на енкефалини към монослоеве от основни липидни компоненти на невроните (холестерол, сфингомиелин и техни смеси) и е показано количествено по-силно проникване във всички случаи на катионния Met-enk-NH₂, спрямо това на Met-enk, ефект, който е най-силно изразен към монослоеве, формирани от холестерол. Определени са различни плътности на монослоя (чрез площ за молекула и повърхностно налягане), над които двата енкефалина не могат да проникват в него и е показана зависимостта им от липидния състав на монослоя.

- Установена е различна степен на проникване на енкефалини към монослоеве от липиди, съставляващи мембранните рафтове (POPC, Sm и Cho и техните смеси). При компресия на монослоеве в присъствие на енкефалини е установен ефект на нарастване на латералната еластичност на монослоеве, най-силно изразен при монослоеве от Cho и холестерол-съдържащи смеси, и е показано, че ефектите от амидирания енкефалин Met-enk-NH₂ са по-силни от тези на Met-enk. Изказана е хипотеза за формиране на водородни връзки между NH₂-крайната група на амидирания енкефалин и ОН-групата на холестерола при взаимодействието им в монослоя, водещо до повишен афинитет на проникване на амидирания енкефалин към течно-подредената фаза на Sm/Cho-домените в монослоя и такъв на Met-enk към течно-неподредената фаза на POPC (палмитоолеилфосфатидилхолин) молекулите в монослоя.

- Регистрирани са различия в повърхностната морфология на монослоеве от DMPC, DMPG, рафтови липиди и техни смеси в присъствие на енкефалини (Met-enk и Leu-enk) при различна плътност на монослоя, които са в съответствие с резултатите, получени от монослойните изследвания. Показано е, че ефектите, предизвикани от Met-enk са по-силно изразени при монослоеве от DMPG (спрямо тези от DMPC) и промените във морфологията на филмите са най-очевидни при рехава опаковка на липидните монослоеве и във всички случаи по-силно изразени при амидираните форми на енкефалините за различните по състав монослоеве, особено при холестерол-съдържащите смеси.

- Сравнителният анализ между двата аналога на природните енкефалини (Met-enk и Leu-enk) и техните амидирани форми по отношение на взаимодействията им с липиди в моделни монослоеве показва, че при метионин-енкефалините се наблюдават по-силни ефекти върху изследваните равновесни и динамични характеристики на липидните монослоеве, в сравнение с левцин-енкефалините.

- Резултатите демонстрират, че комбинирането на модела на Лангмюировите монослоеве с Брюстър-ъгловата микроскопия и с модела на тънките течни филми (направено за първи път) може успешно да се прилага за предклинични изследвания на новосъздадени аналози на природните аналгетици на ниво биомембрани.

Получените резултати и приноси в дисертацията могат да се приемат като напълно достоверни и обогатяващи съществуващи знания и теории, с възможности за приложения в практиката.

Имам отлични лични впечатления от Ася Цанова още като студентка в специалността Молекулярна биология. Паралелно със задочната си докторантура тя се разви и като много добър и уважаван асистент, за което свидетелстват отличните отзиви от нейните студенти. Не мога да не спомена и нейната готовност и изключителна активност при успешното изпълнение на различни проекти в Лабораторията по "Моделни мембрани" на БФ, която ръководя.

Заклучение:

Като цяло, дисертационният труд на Ася Цанова е осъществен на професионално ниво с най-съвременна техника в областта и съдържа редица приноси резултати. От наукометрична гледна точка тази дисертация напълно покрива препоръчителните критерии на БФ на СУ. Всичко гореизложено, както и положителните ми лични впечатления ми дават основание да препоръчам убедено на уважаемото Научно жури присъждането на образователната и научна степен "доктор" на Ася Свиленова Цанова.

19.09.2014 г.

Подпис:

/проф. Здравко Лалчев/