

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за академичната длъжност „професор“, професионално направление 4.3. Биологически науки (Биохимия), област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, обявен в ДВ бр. 32/16.04.2021 год. за нуждите на Биологически факултет при Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

Рецензент: чл. кор. проф. дбн Румен Панков, Биологически факултет на СУ ”Св. Климент Охридски”, определен за член на Научното жури съгласно заповед № РД-38-246/19.05.2021 на Ректора на Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

На обявения конкурс, единствен кандидат, подал документи е доцент д-р Йордан Атанасов Думанов, от катедра Биохимия на Биологически факултет при СУ «Св. Климент Охридски». Съгласно представения документ от отдел «Човешки ресурси», доцент Думанов има стаж по специалността повече от 14 г. и 10 м., което напълно удовлетворява изискванията посочени в ЗРАСРБ и Правилника за приложението му. Представените от кандидата материали са прецизно изготвени и окомплектовани в съответствие със законовите изисквания.

Декларирам, че нямам общи публикации с кандидата, представени за настоящия конкурс.

Кратки биографични данни за кандидата

Доцент Йордан Думанов е роден през 1973 година в гр. Банско. Завършва висшето си образование в СУ „Св. Кл. Охридски“ през 1999 год., със специалност Биология и магистратура по „Клетъчна биология и биология на развитието“, като едновременно с това получава и втора специализация – „Учител по биология“. След дипломирането си заминава за Германия, където първо работи като изследовател в Института по човешка генетика към Университета на Грайфсвалд и Института по биохимия, RWTH-Аахен, а от 2001 година постъпва като докторант в университета Хохенхайм в Щутгарт. През 2006 год. успешно защитава дисертация на тема „Идентифициране на базолатералния сортиращ сигнал в цитоплазмения домен на интерлевкин-6 сигналия преносител gp130“. През същата година доц. Думанов се завръща в България и постъпва на работа като асистент в катедрата по Биохимия на БФ при СУ „Св. Кл. Охридски“. В тази катедра продължава и професионалното му развитие, където преминава последователно през длъжностите главен асистент (2011-2014) и доцент (2015-досега).

Доц. Думанов е специализирал в продължение на две години в Института по зрението, Университет Пиер и Мария Кюри, Париж, Франция и SABIMER, Севиля, Испания за четири месеца. Член е на Съюза на учените в България, секция Биохимия, биофизика и молекулярна биология.

Анализ на научната продукция и наукометрични данни

Общата научна продукция, представена от доц. Думанов включва 47 публикации, 2 учебни пособия, 1 автореферат на дисертация и 78 участия с доклади и постери в национални и международни научни форуми. От всички научни статии, 34 са публикувани в международни списания с ИФ и Q ранг, като сред тях се открояват

престижни журнали като *Human Mutation* (IF 6.9), *Cellular Signalling* (IF 4.9), *FEBS Journal* (IF 4.5), *Langmuir* (IF 4.4) и др. Шестнадесет от тези статии са публикувани в списания, принадлежащи към най-високия квартил (Q1) според Scimago Journal Rank (SJR). Общият импакт фактор от представената научна продукция е над 80.4, а в справката за цитатите са посочени 124 заглавия без автоцитирания. Съгласно данните от Scopus, индексът на Хирш на доц. Думанов е 7.

За участието си в настоящия конкурс доц. Думанов е представил 20 научни публикации, едно учебно пособие и 46 участия в научни конференции и конгреси, които не са рецензирани в предходни конкурси за присъждане на научни степени или академични длъжности. Научните статии по този конкурс съставляват 42.5% от цялата му научна продукция, а анализът на публикационната активност през годините показва, че след хабилитирането си през 2015 год. той е публикувал средно по 4 статии годишно. Това определено демонстрира много интензивна научно-изследователска дейност, особено за университетски преподавател, ангажиран и със значителна лекционна дейност. От статиите по настоящия конкурс, 14 са публикувани в списания с импакт фактор (общ ИФ 43.13), като 9 (64,3%) са в списания с импакт ранг Q1, 4 (28,6%) в Q2, и една (7,1%) в – Q3. Това разпределение добре илюстрира не само интензивността, но и високото качество на научните изследвания, провеждани от доц. Думанов.

Представената научна продукция и постигнатите наукометрични данни напълно съответстват, а по много от показателите и надхвърлят минималните изисквания за присъждане на академичната длъжност „професор”, определени в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в СУ. Представени са данни за покриване на изискванията по показатели от група В (изискуеми 100 т.), постигнати са 235 т. от група Г (при изискуеми 200 т.) и 150 т. от група Д (при изискуеми 100 т.).

Доцент Думанов активно участва и в подготовката на докторанти и разработването на научно-изследователски проекти. В представените материали е отбелязано участието му в 8 проекта (един международен и 7 национални), финансирани от Фонд научни изследвания. В справката е посочено, че е бил ръководител на 2 от тези проекти. Общата сума на привлечените проектни средства от кандидата е 250 000 лева. В резултат от тази активна работа, доц. Думанов събира над 190 т. от група Е, при изискуеми 150 точки.

Анализ на научните приноси

Научните интереси на доц. Думанов и публикуваните научни резултати са изцяло в областта на обявения конкурс като са съсредоточени върху характеризиране на белтъка бестрофин и изследвания на новосинтезирани наночастици и природни биологично активни вещества. Резултатите, представени в неречензираните досега публикации са обобщени в групи В и Г, съгласно Приложение 1 от ППЗРАСРБ. Ще разгледам представените статии така, както са систематизирани от кандидата, като в резюмиран вид ще представя най-важните научни постижения, от които следват и научните приноси.

В група „В“ са представени 4 публикации (всички принадлежащи към Q1) обобщаващи резултати от изследвания, които представляват продължение на основната тематика, разработвана от доц. Думанов още преди хабилитирането му, а

именно – изучаване на мембранния белтък бестрофин 1. В този смисъл те напълно коректно са отнесени към група „B“. Публикуваните нови изследвания експлоатират предимството, което е постигнала групата му още през 2013 година, когато е създадена линията MDCK-hBest1 и методиката за изолиране на експресирания от нея рекомбинантен човешки бестрофин 1 (hBest1). Разполагайки с пречистения и функционално активен белтък, доц. Думанов успешно използва възможността за да разшири познанията за структурата на бестрофина, както и за взаимодействието му с мембранните липиди и асоциирането му с липидните рафтове. Тези изследвания са проведени освен в клетъчни, така и в безклетъчни моделни системи – уникална възможност, която не е постигната до момента от други изследователски групи в света.

Проведените изследвания дават възможност на доц. Думанов да установи структурата и повърхностните характеристики на бестрофин 1 в Лангмюирови монослое, като и ролята на Ca^{2+} при формиране на елементите от вторичната му структура. В допълнение, чрез атомно-силова микроскопия на Лангмюир-Блоджетови филми за първи път в света са получени и изображения на „чист“ hBest1. Разширявайки ин витро моделните системи, чрез използване на комбинации от изследвания белтък и различни липиди при формиране на Лангмюировите монослое доц. Думанов показва, че фосфолипидите (POPC) могат значително да променят организацията и активността на hBest1 в клетъчните мембрани. Резултатите показват, че включването на hBest1 в субфазата на монослоя не води до дълбочинно проникване на протеина, а по-скоро взаимодействието се извършва в зоната на главите на липидния монослой. Използвайки сфингомиелинови (SM) и смесени hBest1/SM Лангмюирови монослое и агенти, участващи в нормалното функциониране на hBest1 - калций, глутамат (Glu) и гама-аминобутират (GABA) е демонстрирано, че добавянето на белтъка подобрява подредеността на смесените Лангмюирови монослое и че смесваемостта между hBest1 и сфингомиелина е термодинамично изгоден процес, което е предпоставка за силни белтък-липидни взаимодействия и в биологичните мембрани. Прилагайки микроскопия под ъгъл на Брюстер (BAM) е изследвано латералното фазово разделяне и образуването на домени в бинарните hBest1/SM Лангмюирови монослое в реално време, като е демонстрирано, че смесването и междомолекулните взаимодействия се увеличават с нарастване на повърхностното налягане. В същата статия е изследвана и асоциацията на hBest1 с мембранни домени в живи клетки. Чрез използване на стабилно трансфектирани MDCKII-hBest1 клетки и витално оцветяване с Лаурдан за пръв път е показано, че присъствието на hBest1 предизвиква увеличаване на течно-неподредените домени в клетъчната мембрана. Показано е, че белтъкът предпочитателно се асоциира с течно-неподредените домени (65%) и е представен в значително по-малки количества в течно-подредените (35%) мембранни домени. Тези резултати са потвърдени и при използване на друг подход – обработка на мембраните с детергенти за изолиране на детергентно неразтворими и детергентно разтворими мембранни фракции.

Трудовете от втората група - група Г, с които доц. Думанов участва в настоящия конкурс включват 10 научни статии и една глава от книга. От всички статии, 5 (50%) са публикувани в списания принадлежащи към Q1, 4 (40%) са от Q2 и една (10%) – от Q3. Статиите от тази група обобщават резултати от изследвания, които могат да бъдат отнесени към три основни тематични направления.

Първото направление представлява разширяване на проучванията върху бестрофина, които са представени в една съвсем наскоро публикувана статия и една глава от колективна монография, публикувана през 2019 год. За приближаване на описаните по-горе моделни системи за ин витро изучаване на hBest1 към биологичните мембрани, са изследвани чисти белтъчни (hBest1) или белтък/липидни (hBest1/POPC, hBest1/SM) Лангмюирови монослоеве в комбинация с един от основните мембранни компоненти - холестерола. Чрез тези експерименти доц. Думанов демонстрира, че холестеролът оказва кондензиращ ефект върху монослоеве от „чист“ hBest1, основно в присъствие на Ca^{2+} йони и индуцира кондензиращ ефект при бинарните hBest1/POPC и hBest1/SM филми.

Второто направление обобщава изследвания, извършени в колаборация с изследователи от Института по полимери към БАН и посветени на характеризиране на новосинтезирани наночастици, създадени за ефективно доставяне на нуклеинови киселини до таргетни клетки. Приносите от тези изследвания могат да бъдат резюмирани както следва:

- Показано е, че пътищата на интернализация и ефективността на трансфекцията в еукариотни клетки на полиплексни наночастици, синтезирани на основата на полиетиленимин (IPEI20-comb20-IPEI96; IPEI66-comb7-IPEI66; and IPEI96-comb5-IPEI48) и такива, които съдържат poly(2-ethyl-2-oxazoline) (LPEI-comb-PEtOx), зависят от топологията и формата на полимерната верига. Демонстрирано е, че полиплексите с по-плътна структура са по-перспективни, като системи за трансфекция.

- Установено е, че наночастици, съдържащи POEGMA-b-PLL (poly(ethylene glycol) methacrylate (POEGMA) and poly(L-lysine) (PLL) blocks) дблоков кополимер и ДНК могат да проникват директно през плазмената мембраната, избягвайки ендозомалния път. Попадналите в клетката частици могат да освободят пренесения плазмид, който остава интактен и функционално активен.

- Показано е, че когато наночастици, изградени на основата на амфифилния poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate) - block - poly(ϵ - caprolactone) - block - poly(2-(dimethylamino) ethyl methacrylate) (PDMAEMA20-b-PCL70-b-PDMAEMA20) триблоков кополимер, са под формата на катионни мицели и капсули те не са токсични за еукариотните клетки.

- Демонстрирано е, че наночастиците от сферични нуклеинови киселини (SNAs) съдържащи poly(ethoxyethyl glycidyl ether)-block-poly(propyleneoxide)-block-oligonucleotide conjugate и oligonucleotide-block-poly(ϵ -caprolactone)-block oligonucleotide conjugate, въпреки разликите в размера, морфологията и структурата си притежават типичните за SNAs токсичност, биосъвместимост, повишено клетъчно усвояване без нужда от трансфекционни агенти и подобрена стабилност на нуклеази

Третото направление в изследванията доц. Думанов е свързано с проучване на биологичната активност на вещества, изолирани от змиска отрова или присъстващи в различни растителни екстракти.

- Изследвания върху випоксина - основния токсичен компонент в отровата на българската пепелянка *Vipera ammodytes meridionalis* изясняват различните клетъчни ефекти, които имат отделните му субединици. Показано е, че PLA2 субединицата предизвиква цитотоксичност, пренареждане на цитоскелета и ранна апоптоза по зависим от концентрацията начин и че това е свързано с нейната ензимна активност,

докато випоксинът и випоксинният киселинен компонент (VAC) не засягат жизнеспособността на клетките, но проявяват висока степен на генотоксичност.

- Показано е, че екстракти от *Haberlea rhodopensis* (Безсмъртниче) повлияват клетъчната периферия и нарушават плътните контакти при кератиноцити.

- Установено е, че метанолните екстракти от 6 вида *Inula* (Бял оман), съдържащи хлорогенини киселини, както и екстракти, съдържащи флавоноидни гликозиди, флавоноидни агликони, фенолни киселини и сесквитерпенови лактони имат различна цитотоксичност спрямо неракови и ракови клетки, което ги прави подходящ обект за по-нататъшни изследвания на потенциални анти-туморни ефекти.

- Демонстрирано е, че екстракти от *in vitro* култивирана бяла мъртва коприва (*Lamium album L*) имат добре изразено антигуморно действие.

Преподавателска дейност

Като хабилитиран преподавател доц. Думанов е ангажиран и с активна преподавателска дейност. Той провежда лекциите от 11 лекционни курса за студенти от редовна и задочна форма на обучение в Биологически и Физически факултет на СУ, от които 7 в бакалавърска и 4 в магистърска степен на обучение. Принос в учебната му дейност е и разработеното в съавторство учебно пособие Протоколна тетрадка по Биохимия на Университетското издателство „Св. Климент Охридски“. Доц. Думанов е бил ръководител на осем дипломанта и е участвал в ръководството на четирима докторанта, от които трима вече успешно са защитили дисертационните си трудове.

Представените данни характеризират доц. Думанов като преподавател с интензивна учебно-преподавателската работа в областта на биохимията, обхващаща всички аспекти на тази дейност – от разработването и изнасянето на нови дисциплини, през написването на учебни помагала, необходими за подготовката на студентите, до индивидуалната работа с тях. Доц. Думанов е уважаван от студентите и колегите си и се ползва с името на високо квалифициран и ерудиран преподавател.

Заключение

Имам удоволствието лично да познавам доц. Йордан Думанов и от години да съм свидетел на успехите му като изследовател и преподавател в катедрата по Биохимия. Той е утвърден и търсен специалист с висока професионална квалификация, който поддържа активна изследователска дейност в областта на биохимията. Научната му продукция е значителна по обем и качество и надхвърля изискванията за присъждане на академичната длъжност „професор“, визирани в нормативните документи. Налице е богат опит за ръководство и работа в екип, подготовка на докторанти и дипломанти, компетенции и умения за оформяне на концепции и реализация на научни публикации и проекти. Това ми дава основание убедено да дам своята положителна оценка и да препоръчам на Научното жури да избере доц. Йордан Атанасов Думанов за „професор“ по професионално направление 4.3. Биологически науки, с научна специалност „Биохимия“.

София, 28/07/2021г.

Рецензент:

чл. кор. проф. дбн Румен Панков