

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за академичната длъжност „доцент“, професионално направление 4.3. Биологически науки - Биохимия, обявен за нуждите на Биологически факултет при Софийски университет „Св. Климент Охридски“ в ДВ бр. 30 от 15.04.2022г.

Рецензент: акад. Румен Панков, Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“, назначен за член на научното жури, съгласно заповед РД-38-279/07.06.2022г. на Ректора на СУ.

Единствен кандидат, подал документи за участие в обявения конкурс е гл. ас. д-р Кирилка Стефанова Младенова от катедра Биохимия при Биологически факултет на СУ. Представената документация напълно отговаря на изискванията, посочени в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“.

Кратки биографични данни за кандидата

Гл. ас. Кирилка Младенова е родена през 1987 година в София. Завършва висшето си образование в Биологически факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“, като бакалавър по Молекулярна биология (2011г.) и магистър по Клетъчна биология и патология през 2013 год. с отличен успех. Професионалната ѝ кариера започва през 2015 год. когато постъпва като асистент в катедра Биохимия при Биологически факултет на СУ. През 2017 година успешно защитава дисертация на тема „Изследване на взаимодействието на белтъка бестрофин-1 с моделни мембранни структури и поведението му в еукариотни клетки“ и получава образователната и научна степен „Доктор“. През същата година, след конкурс, е избрана за главен асистент в катедрата по Биохимия, където работи и до днес. Съгласно представените документи гл. ас. Младенова има над пет годишен трудов стаж по специалността, което напълно удовлетворява изискванията на чл. 105 ал. 1 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“.

Д-р Младенова е член на Съюза на учените в България.

Научни публикации и анализ на наукометричните данни

Гл. ас. Младенова е представила пълен списък с научни трудове, включващ 23 статии в списания с импакт фактор, 8 публикации в списания без импакт фактор и доклади от конференции в пълен текст, както и 41 участия в научни конференции.

В настоящия конкурс д-р Младенова участва със 17 труда, от които 16 статии и една глава от книга, които не са рецензирани в предишни процедури. Всички 16 статии са публикувани в международни списания с ИФ и SJR, като сред тях правят впечатление журналите с добър импакт фактор като *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (IF 3,9), *Macromolecular bioscience*. (IF 3,2), *European Polymer Journal* (IF 3,6), *Membranes* (3,1) и др. Прилагайки възприетото разделяне по квартали,

разпределението на тези публикации е следното – 7 статии са публикувани в списания с Q1, 4 – в списания с Q2, 3 – в Q3 и две - в списания с Q4. Общият импакт фактор от статиите по конкурса, съгласно представената информация, е 44.36, а документирани цитати на същите са 31 - отразени в Web of Science и Scopus и 6 извън тези бази от данни. Съгласно информацията в Scopus, индексът на Хирш на д-р Младенова е 6. Тези наукометрични данни са атестация за доброто качество на представената научна продукция.

Проследявайки публикационната активност във времето е видно, че всичките 17 научни труда, с които гл. ас. Младенова участва в настоящия конкурс са публикувани през последните девет години, което представлява средно по 2 на година. Имайки предвид натовареността ѝ, като преподавател в Биологически факултет считам, че не само качеството, но и интензивността на научно-изследователската ѝ дейност е много добра.

Посочените по-горе наукометрични данни напълно покриват, а по някои показатели надхвърлят критериите за присъждане на академичната длъжност „доцент“, определени в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“. Изискуемите и постигнатите точки от гл. ас. Младенова са обобщени в таблицата по-долу:

Показател	Изискуем минимум	Постигнат брой точки
А	50	50
В	100	104
Г	200	226
Д	50	62
Общо	400	442

Анализ на научните приноси

Научните интереси на гл. ас. Младенова и публикуваните научни резултати се вписват напълно в областта на обявения конкурс, като са съсредоточени в три основни направления: 1) охарактеризиране на трансмембрания белтък бестрофин-1 (hBest1); 2) описание на биологичните свойства на наночастици; 3) изследване на влиянието на биологично активни вещества върху клетъчни линии.

Първото и основно направление в изследванията на д-р Младенова е свързано с проучване на човешкия белтък бестрофин-1, който е калциево зависим хлорен канал, експресиран по базолатералната повърхност на ретиналния пигментен епител. Интересът към този белтък е ръководен не само от липсата на достатъчно познания за него, но и от натрупаните данни, показващи че при мутации се развиват специфични и нелечими патологични състояния – бестрофинопатии, които водят до прогресивна загуба на зрение. Представените изследвания са разширяване и надграждане на дългогодишния интерес на гл. ас. Младенова към този белтък, датиращи още от разработването на нейната дипломна работа и дисертационна теза.

Чрез изследвания върху стабилно трансфектираната клетъчна линия MDCK II, експресираща човешки Best1, д-р Младенова показва, че екзогенния бестрофин-

1 има коректна базолатерална локализация и не интерферира с клетъчния растеж и митотичния индекс на трансфектираните клетки. Форсираната му експресия води до увеличаване на течно-неподредените мембранни домени (в които той предпочитателно се разполага) в сравнение с контролните клетки и довежда до разлики в клетъчната поляризация в сравнение с контролните клетки, неекспресиращи белтъка. Използвайки същия експериментален подход, д-р Младенова демонстрира, че мутацията на аргинина в позиция 25 (R25W), който е много консервативен и се намира между два потенциални мотива за сортиране, предизвиква повишаване на апикалната локализация на протеина, но не е в състояние да смени напълно поляриността му.

Наличието на клетъчна линия, стабилно експресираща човешкия бестрофин-1 създава възможност за неговото изолиране и пречистване. Така, разполагайки с пречистен и функционално активен белтък, колективът на проф. Думанов от катедрата по Биохимия и с активното участие на гл. ас. Младенова могат да се съсредоточат върху неговото детайлно характеризирание. В поредица от изследвания д-р Младенова експлоатира тази възможност и чрез моделиране на Лангмюирови монослоеове, Брюстеръглова микроскопия, атомно-силова микроскопия и инфрачервена спектроскопия получава и представя нови данни за морфологията и някои физикохимични характеристики на hBest1, които могат да бъдат резюмирани както следва:

- Вторичната структура на hBest1 включва 51.1% спирални участъци, α -helices (16.3%), short helices (7.6%) и β -turns and loops (32.2%), а присъствието на Ca^{2+} води до увеличаване на спиралните структури (59.2%);

- Добавянето на Ca^{2+} и невротрансмитерите глутамат (Glu) и γ -aminobutyric acid (GABA) в подложката при монослоеове от чист hBest1 води до промяна на площите на изотермите при едно и също повърхностно налягане и промяна в площта за молекула в реда $A^{\text{Ca}^{2+}} < A^{\text{NaCl}} < A^{\text{Glu}} < A^{\text{GABA}}$;

- Фосфолипидите повлияват олигомеризацията и активността на hBest1 в плазмената мембрана. Резултатът се основава на установената способност на POPC (1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine) да „маскира“ ефекта на Ca^{2+} , Glu и GABA върху повърхностната динамика при филми hBest1/POPC и промените на повърхностна конформация, структура, самоорганизация и повърхностна динамика на hBest1 при добавянето на споменатите агенти към смесени hBest1/SM монослоеове;

- Добавянето на холестерол в различни концентрации към hBest1/SM и hBest1/POPC монослоеове индуцира кондензиращ ефект;

- За пръв път е докладвана морфологията на молекули hBest1 - чистият белтък е с латерални размери около $100 \times 160 \text{ \AA}$ и височина около 75 \AA . В присъствие на Ca^{2+} молекулите на hBest1 формират димерни структури с размери $\sim 200 \times 670 \text{ \AA}$ и височина 220 \AA и тримерни структури с размери $200 \times 990 \text{ \AA}$ и височина 220 \AA .

Второто направление обобщава изследвания, извършени в изпълнение на два национални проекта (ДФНИ-T02/7, 2014 г. и ДН19/8 от 10.12.2017 г.) и посветени на изследване на влиянието на новосинтезирани наночастици,

създадени за доставяне на нуклеинови киселини в таргетни клетки. Резултатите от тези проучвания могат да бъдат обобщени както следва:

- Интернализацията и ефективността на трансфекцията в таргетните 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. Полиплексите с по-плътна структура са по-перспективни, като системи за трансфекция;

- Наночастици, съдържащи PEOGMA-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, като навлезлите в клетката частици могат да освободят пренесения плазмид, който остава интактен и функционално активен;

- Когато наночастици, изградени на основата на амфибилния 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;

- Наночастиците, основани на конюгати между ДНК и синтетичен полимер (Nucleic acid-polymer conjugates, NAPCs) са биосъвместими, нетоксични, имат увеличено усвояване от клетките и са стабилни в присъствие на нуклеазни ензими.

Третото направление в изследванията гл. ас. Младенова е свързано с проучване на биологичната активност на вещества, изолирани от змийска отрова или присъстващи в растителни екстракти от някои лечебни растения.

Изследвания върху випоксина - основния токсичен компонент в отровата на българската пепелянка *Vipera ammodytes meridionalis* изясняват различните клетъчни ефекти, които имат отделните му субединици. Установено е, че PLA2 субединицата индуцира цитотоксичност, повлиява структурата на цитоскелета и води до възникване на ранна апоптоза по зависим от концентрацията начин и 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.

Проучвания върху екстракти от лечебното растение *Haberlea rhodopensis* (родопски силивряк) демонстрират, че в концентрации до 2 mg/ml екстрактите влияят на клетъчната периферия, проникват в мембраната и нарушават механичните контакти на HaCat кератиноцитите, като ефектът е по-силно изразен при активно делящите се клетки. Резултатите предполагат, че тези екстракти могат да бъдат добър кандидат за използване при комплексно лечение на патологични дерматологични състояния.

Изследвания върху екстракти от други два вида лечебни растения - *Inula* (Бял оман) и ин витро култивирана *Lamium album L.* (бяла мъртва коприва) също показват обнадеждаващи резултати изразяващи се в различна цитотоксичност спрямо неракови и ракови клетки, което ги прави подходящ обект за по-нататъшни търсения на потенциални анти-туморни ефекти.

Преподавателска дейност

Като член на преподавателския състав на Биологически факултет гл. ас. Кирилка Младенова е ангажирана и с активна преподавателска дейност. Аудиторната ѝ заетост, съгласно представената справка, е 654,5 часа през 2020 г. и 868,5 часа през 2021г., а общата заетост е съответно 828,2 и 1013,20 часа. Тя провежда практическите занятия по Биокатализа и Основи на биохимията за студенти бакалаври от Биологически и Физически факултет. Участва в подготовката на студенти-магистри от три магистърски програми в Химически и Физически факултет като провежда практическите занятия по Биохимия. Провежда и упражненията по Клетъчна поляризация за магистри от магистърските програми Клетъчна биология и патология и Биохимия към Биологически факултет. На гл. ас. Младенова са възлагани лекциите по Биохимия за бакалаври от специалностите Агроботехнологии и Биология (заочно обучение). Ръководила е и разработването на две дипломни работи, които вече са успешно защитени. Представените данни безспорно характеризират гл. ас. Младенова като преподавател с много интензивна учебно-преподавателската работа.

Заклучение:

Като дългогодишен член на колектива на Биологически факултет и рецензент на дисертационния ѝ труд познавам научната и преподавателската работа на гл. ас. Младенова. Тя е преподавател и учен с висока професионална подготовка с изявени научни интереси и активно отношение към учебния процес. Научната продукция, с която се представя в настоящия конкурс, я легитимира като изграден и продуктивен изследовател в областта на съвременната биохимия. Представените резултати са оригинални, публикувани са в престижни научни списания и са намерили добър прием от международната и нашата научни общности. Постигнатите наукометрични показатели напълно покриват и в някои случаи превишават изискванията, посочени в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент. Всичко това ми дава основание да изразя своета положителна оценка и да препоръчам на Научното жури, да подкрепи избора на гл.ас. д-р Кирилка Стефанова Младенова за академичната длъжност „Доцент” по професионално направление 4.3. Биологически науки, специалност „Биохимия“.

София, 4/8/2022г.

Рецензент:
акад. Румен Панков