

РЕЦЕНЗИЯ

относно конкурс за "Професор" в област на висше образование 4. "Природни науки, математика и информатика", професионално направление 4.3. "Биологически науки", научна специалност "Биофизика" обявен за нуждите на секция "Липид-белтъчни взаимодействия" към Институт по биофизика и биомедицинско инженерство при БАН

Рецензент: **Чл. кор. професор д-р Здравко Иванов Лалчев, дбн**

1. Обща част

Конкурсът за "Професор" по професионално направление 4.3. "Биологически науки", научна специалност "Биофизика" е обявен за нуждите на секция "Липид-белтъчни взаимодействия" към ИБФБМИ при БАН в ДВ, бр. 91/24.11.2015 г.

Единствен кандидат в конкурса е **доц. д-р ГАЛЯ МАРЧЕВА СТАНЕВА**, доцент към същата секция. От прегледа на документите е видно, че процедурите по разкриване и обявяване на конкурса са спазени, както и че документите са подготвени съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ и Правилника за неговото приложение.

2. Биографични данни за кандидата

Гая Станева е родена през 1973 г. в гр. Хасково. Средното си образование завършва през 1991 г. в Природо-математическа гимназия «Тодор Велев», Хасково. Завършва магистърска степен през ноември 1998 г. в Софийски Университет «Св. Климент Охридски», специалност физика, специализация лазерна физика със защита на дипломна работа "Комбинирано радиочестотно и правотоково възбуждане на кухокатоден меден йонен лазер".

През 2004 г. защитава дисертация в Университет Париж VI Пиер и Мария Кюри, Париж след успешна съвместна докторантура между Българска академия на науките, Институт по биофизика и Университета Пиер и Мария Кюри, Париж (1999-2004) на тема "Динамика на хетерогенни мембрани и ефекти на молекули с положителна асиметрия. Изследвания върху гигантски везикули".

След това провежда 14 месечен пост-докторантски стаж при проф. Claude Wolf, CHU Saint Antoine, INSERM U 893. През периода 2002 – 2010 г. заема последователно длъжности в секция «Липид-белтъчни взаимодействия»: специалист физик, научен сътрудник II ст., научен сътрудник I ст., а през 2010 г. е избрана за доцент в ИБФБМИ-БАН, където работи и понастоящем.

Провеждала е редица краткосрочни специализации за различни периоди в: Daresbury Synchrotron Laboratory, England (февруари 2006, ноември 2007); Oxford Synchrotron Laboratory, England (март 2008, февруари 2009, август 2010 г.); Laboratoire « Matière et Systèmes Complexes (MSC) » CNRS UMR 7057, Université Paris (2010 г., 1 месец); Biochemistry Department, King's College London (април 2008 г.); CHU Saint Antoine, INSERM U 893, Paris (2010 г., 1 месец); Laboratoire « Matière et Systèmes Complexes (MSC) » CNRS UMR 7057, Université Paris (2011 г., 2 месеца); Research scholar, Department of Physiology, University of Kentucky, Lexington, Kentucky, USA (2014 г., 2 месеца); Laboratoire « Matière et Systèmes Complexes (MSC) » CNRS UMR 7057, Université Paris (2014 г., 2 месеца); UMR 7203, INSERM ERL 1057–Bioactive Molecules Lab Pierre et Marie Curie University, Paris (2015 г., 1 месец).

Била е стипендиант на МОН за осъществяване на пост-докторантски стаж в CHU St Antoine, Unite INSERM U538, Paris и стипендиант на френското правителство, за осъществяване на съвместна докторантура между БАН и Университета Пиер и Мари Кюри, Париж. Получава сертификат през 2005 г. за най-търсена статия в списание Chemistry and Physics of Lipids.

През 2006 г. Получава награда от Българска академия на науките, почетен знак за заслуги към БАН за постижения в областта на биофизиката на биологичните мембрани.

3. Научни трудове

3. 1. Общ преглед на научните трудове

Списъкът на научните публикации на доц. Станева съдържа общо 43 заглавия. От тях, 39 бр. са в списания с импакт фактор, 3 бр. са без ИФ и 1 е глава от книга. Общият импакт фактор на статиите е над 84. Документирани са над 264 забележани цитати (без автоцитати), с h-index = 7 (по SCOPUS). Общият брой на докладите и постери, представени на международни и национални форуми е 39 (28 бр. с международно участие и 11 бр. на национални форуми).

Публикационната активност след хабилитирането на доц. Станева през 2010 г. се изразява в 29 бр. труда, от които 27 са с ИФ, 1 глава от книга и 1 статия е без ИФ. В 17 от тези статии тя е първи или последен автор. Броят на докладите и постери, представени на международни и национални форуми за периода след хабилитирането е 26. Общият импакт фактор на статиите за този период е над 57.

Общия преглед на научните трудове на доц. Станева показва, че те покриват напълно наукометричните препоръчителни критерии на ИБФБМИ на БАН за съответната длъжност. По някои критерии изискванията са надвишени значително. Добрата цитируемост на трудовете на доц. Станева говори за високото ниво на нейните изследвания, публикувани в реномирани и престижни в областта списания като Langmuir, Journal of Colloid and Interface Science, BBA, Colloids and surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, Food Biophysics и др. Хронологичният преглед на публикуваните работи показва една значителна активност на Станева през последните 5 години.

Изследванията и трудовете на доц. Станева, както и получените приноси, са по темата на обявения конкурс и приемам за рецензиране всички статии, с които тя участва в конкурса след придобиване на длъжността ”доцент”.

3. 2. Оценка на научните трудове

Основната част от публикациите на доц. Станева, които подлежат на рецензиране, се отнася до изследвания на моделно ниво върху фундаментални проблеми в областта на мембранната организация, формирането на "raft"-домени, липидното фазово разделение, структурата и трансформациите на моделни везикулни мембрани в зависимост от състава им и при взаимодействието им с мембранно-активни агенти. Проучвани са аспекти на мембранната фосфолипидна асиметрия, латералното структуриране на мембранните липиди, трансмембранен пренос на сигнали и др. Изследвани са свойствата и поведението на плазмени мембрани на клетки при третиране с антиоксиданти, пребиотици, лекарствени средства и др. Друга съществена част обхваща различни аспекти на оксидативния стрес и липидната пероксидация при фибробласти, чернодробни клетки и моделни мембрани и взаимовръзката им с мембранната организация, липидния състав и структура. Изследвана е и ролята на мастните киселини и вида на фосфолипидите в различни патологични състояния.

Тези изследвания попадат в една много актуална област защото са ориентирани към изясняване на механизмите на функциониране на клетката при норма и патологии, при явленията на пренос на активни макромолекули, клетъчна сигнализация и други важни физиологични процеси, което ги прави потенциално приложими във фармакологията, медицината и др.

Характерен подход в изследванията на доц. Станева е удачното фокусиране на възможностите на биомиметичните системи, в частност на гигантските везикули (които са в основата на нейната дисертация), към изясняване на свойствата и поведението на клетъчните мембрани, на механизмите на действие в норма и патологии на мембранните липиди и техни метаболити в равнината на мембраната и др. Това съчетание е било възможно след изобретяването на метода за формиране на гигантски везикули от Ангелова и Димитров през 1986 г. в Института по биофизика на БАН и е използвано в около 2/3 от публикациите на Станева. Този широко известен в литературата и използван в момента метод, изобретен 20 години след откриването на липозомите от Alec Bangham, прави заслужена чест на Института.

Изследванията и резултатите в трудовете на доц. Станева могат да се групират в няколко направления, в които са получени редица приносни резултати, по-важните от които бих отбелязал:

Установена е ролята на сфинголипиди, глицерофосфолипиди, аминокиселини и полиненаситени глицерофосфолипиди при формирането на липидни домени и на „rafts” домени и са демонстрирани ефектите на сфингозина и церамидът върху формирането им.

Показана е връзка между мастно-киселинния състав на фосфатидилхолина и размера на Ло домени - мононенаситените фосфатидилхолини в три-компонентни смеси формират Ло нанодомени, докато полиненаситените формират домени в микронната област. Показан е различен ефект на продуктите от окислението на моно- и полиненаситени липиди върху формирането и динамиката на домени. Демонстрирани са ефектите при пакетирание на сфингозин и сфингозин-1-Р в равнината на мембраната и ролята им за формиране на домени.

Проведени са изследвания насочени към ролята на сфингозина като междинен продукт в метаболитната верига на т.нар. "CER/SPH -1- Р" реостат, чието съотношение е ключово за развитието на клетката към апоптоза или към клетъчна диференциация и растеж.

Установени са разлики в липидния и мастно-киселинния състав, във флуидитета и мембранна организация в микронната област от вида “rafts” на липиди, екстрахирани от плазмени мембрани на клетки, култивирани в 2D и 3D условия.

Определени са температурата на фазов преход на бинерни смеси, вида, формата и редица физически параметри на гел и течно-подредените домени в моделни мембрани - параметър на подреденост на бислоя, мембранен заряд и др.

За първи път е установено взаимодействието на антипсихотични лекарства, лиганди на допаминовия рецептор D2, с мембранните липиди и рафт-домени. Демонстриран е афинитет на включване на лигандите към мембрани богати на сфингомиелин и холестерол; показан е техният потенциал да модулират по различен начин формата и големината на рафт-домени, да реорганизируют мембранната структура и дебелината на мембраната и е установена конфигурацията им в липидния бислой.

Създаден е теоретичен модел на модифициране на "rafts" домени обогатени с 7-дехидрохолестерол, при което се нарушава сливането им. Показани са ефектите при тестостерон заместваща терапия на хипогонадални мъже върху липидния, мастно - киселинния състав и флуидитета на еритроцитни мембрани.

При изследване на взаимодействието на фосфолипаза A2 (PLA2) с мембрани съдържащи домени от вида „rafts” е показано за първи път в биомиметични системи, че PLA2 води до напъпване и откъсване на рафт-домени.

Установено е, че полиненаситени мастни киселини на фосфатидилхолините благоприятстват процесите на напъпване и откъсване за разлика от мононенаситените мастни киселини и е предложен възможен механизъм на процеса на напъпване. Показано е, че мембраните съдържащи полиненаситени мастни киселини са по-еластични в сравнение с тези съдържащи мононенаситени мастни киселини.

Демонстрирано е за първи път, че локална промяна на pH в близост до мембраната води до поляризация и сортиране на домовете и че промяна на pH от външната страна на мембраната индуцира в рафт-домени в присъствие на ганглиозиди формиране на тубули от вътрешната страна на мембраната.

Установено е, че различни полиненаситени мастни киселини играят протективна роля срещу реактивните кислородни видове.

Показано е, че увеличено количество на сфингомиелин в плазмените мембрани на клетките има протективен ефект върху оксидативно увреждане на мембранните липиди. Установено е, че понижено ниво на холестерола в чернодробни плазмени мембрани е свързано с нарушение на асиметричното разпределение на мембранните аминокиселини и повишено ниво на реактивните кислородни видове.

За първи път е установено, че третирането на хепатоцити от възрастни плъхове с антиоксиданта резвератрол индуцира намаляване на отношението наситени/ненаситени мастни киселини, нивото на церамидите и активността на неутралната сфингомиелиназа.

Установено е за първи път, че приемането на пребиотици повишава резистентността на липидите срещу оксидативна атака, изразена в повишено ниво на сфингомиелин и понижени нива на холестерол и липидни пероксиди в чернодробни плазмени мембрани. Чрез реконструирани гигантски везикули от плазмено-мембранен липиден екстракт от черен дроб на плъхове, хранени с ксило-олигозахариди е визуализирано фазовото разделение на липидите, определени са флуидитета на мембраната, формата, размера и динамиката на рафт-домени и е намерена корелация между липидния състав и структурата на формираните мембранни домени.

4. Преподавателски опит и подготовка на кадри

Преподавателският опит на доц. Станева се изразява в провеждане на лабораторни упражнения по моделни мембрани на студенти от Биологическия факултет на СУ, както и на студенти от ХТМУ, обучение на 2 студенти от Биологически факултет по програми за професионален стаж, ръководство на дипломни работи на бакалаври и магистри от СУ.

Като член на Държавна изпитна комисия съм бил свидетел на високото ниво на

работите на нейни дипломанти, успешно защитили традиционно силните изследвания, които се провеждат в секцията "Липид-белтъчни взаимодействия" на ИБФБМИ. Тя е ръководила двама докторанти; единият успешно защитил през 2013 г., а другият е с предстояща защита през 2016 г.

Разбира се, препоръчително е на базата на богатия опит натрупан в научните изследвания върху биомиметичните системи, които са особено продуктивен подход за изучаване на биологичните мембрани и тяхната организация, в бъдеще доц. Станева да се развива и като лектор на студенти от ВУЗ. Убеден съм в полезността на популяризирането на нейните интердисциплинарни изследвания сред студенти - биолози, химици, физици, фармацевти и медици. Още по-вече, че освен редицата физични методи прилагани в изследванията ѝ, тя ползва гигантските везикули като един основен модел, авторството на който носи български печат и който заслужава да бъде популяризиран.

5. Участие в научно-изследователски проекти

Общо списъкът на проектите за цялостната научна дейност с участието на доц. Станева съдържа 16 заглавия. От тях, в 4 бр. тя е ръководител и в 12 бр. е участник.

След хабилитирането ѝ през 2010 г. тя бележи активна дейност - участва в 12 проекта, от които на два проекта е ръководител (на ФНИ, 2009-2012 г. и на БАН, 2015-2016 г.). Прегледът на финансиращите организации на проектите ѝ показва, че: 6 проекта са финансирани от ФНИ, 3 проекта от БАН, 1 проект от Съвет за медицинска наука (СМН, МУ-София), 1 проект съфинансиран от МОМН и Европейски фонд по Оперативна програма "Развитие на човешките ресурси" и 1 проект по Европейска програма COST.

Заклучение:

Научното творчество на доц. Станева е значително по обем и качество и е фокусирано върху изясняване на организацията и някои механизми на функциониране на клетъчните мембрани при важни физиологични процеси, една актуална област която има потенциал за редица фармакологични и медицински приложения.

В рецензираните 29 труда, осъществени на високо професионално ниво, са получени съществени и оригинални научни приноси отбелязани по-горе, които са намерили добро отражение в международната научна литература, цитирани над 260 пъти. Тези трудове характеризират доц. Станева като професионален учен и изследовател, показала особено висока продуктивност през последните 5 години. Тя е била активна при ръководенето и участието в български и международни научно-изследователски проекти, както и при подготовката на млади кадри – дипломанти и докторанти. Поради това, че характеристиките на нейната цялостна дейност задоволяват напълно препоръките на ИБФБМИ на БАН и поради всичко гореизложено, препоръчвам на уважаемото Научно жури и НС на ИБФБМИ на БАН избирането на доц. д-р **ГАЛИЯ МАРЧЕВА СТАНЕВА** за академичната длъжност "Професор".

28.03.2016 г.

Рецензент:

/чл.кор. проф. Здравко Лалчев/