

РЕЦЕНЗИЯ

във връзка с конкурса за професор в областта 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.3. „Биологични науки“, научна специалност „Биофизика“, обявен от Института по биофизика и биомедицинско инженерство (ИБФБМИ) при БАН (ДВ бр. 41/21.05.2019 г.), за нуждите на секция „Биомакромолекули и биомолекулни взаимодействия“.

от: чл.-кор. Андон Р. Косев, дбн – ИБФБМИ при БАН

В обявения конкурс участва един кандидат доц. д-р Сашка Бойчова Крумова от ИБФБМИ – БАН. Тя завършва висшето си образование през 2001 г. във Биологичния факултет на Софийския Университет „Св. Кл. Охридски“ и придобитата квалификацията „магистър“ биотехнолог, специализация „Молекулярна биотехнология“. Научната си кариера започва още същата година в Института по биофизика при БАН и Института по растителна биология, Биологически изследователски център на Унгарската академия на науките в Сегет. През 2006 г. Сашка Крумова, защитава успешно в Института по биофизика дисертацията си на тема „Температурна стабилност на пигмент-белтъчни комплекси в тилакоидни мембрани на висши растения, термо-оптичен ефект“ и получава ОНС „доктор“. Тя продължава да работи като специалист в Института по растителна биология при УАН, а от 2008 г до 2009 г. е постдокторант в Университета на Вегенинген, Холандия. От 2009 г. продължава научно-изследователската си работа в ИБФБМИ първоначално като специалист, а от 2010 г. е главен асистент. От 2013 д-р Крумова е доцент, а от настоящата година е и научен секретар на института.

Обща характеристика на публикационната дейност на д-р Крумова

Д-р Крумова е представила списъка с публикации в съответствие с изискванията - в три различни списъци, като в първите два са включени използваните работи от предходните две процедури, за придобиване на ОНС „доктор“ и за заемане на академичната длъжност „доцент“. Тези публикации вече са оценени положително и не подлежат на рецензия в настоящия конкурс. За участие в конкурса за заемане на академичната длъжност „професор“, доц. Крумова е представила общо 21 статии (всичките на английски), като 18 от тях са с импакт фактор (общ импакт фактор 51.4), като 10 от тях са публикувани в списания с ранг Q1. Една статия е с SJR и 2 статии в международни списания без импакт фактор и

SJR. Статиите са публикувани в периода 2013–2018 г. Прави впечатление, че значителна част от публикациите са в изключително реномирани международни списания, като: *Analytical Chemistry* (IF:5.636), *Langmuir* (IF:3.993), *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* (ISI IF:3.679), *International Journal of Biological Macromolecules* (IF:3.671), *Biophysical Journal* (IF:3.632), *Photosynthesis Research* (IF:3.091), *Journal of Photochemistry and Photobiology B* (IF:2.96), *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* (IF:2.914), *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* (IF:2.752), *Plant Physiology and Biochemistry* (IF:2.756), *Thermochimica Acta* (пет публикации със среден IF:2.181), *Journal of Plant Growth Regulation* (IF:2.073), *Journal of Molecular Recognition* (IF:1.868), *European Biophysics Journal with Biophysics Letters* (IF:1.472).

Доц. Крумова е представила списък с 137 цитирания на нейните публикации, като това са цитирания в двата основни източника - Web of Science и Scopus. Не са търсени цитирания в Google Scholar, където могат да се намерят цитирания в монографии, сборници, дисертации, патенти и др. Искам да обърна внимание на факта, че публикациите с които д-р Крумова участва в конкурса и са публикувани през последните 6 години са цитирани общо 46 пъти. Това е отличен показател, особено като се отчете, че от 21 публикации са цитирани 12, а 6 от публикациите са публикувани през 2018 и от тях е рано да се очакват цитирания.

Научни приноси в публикациите на доц. Крумова

По принцип приемам претенциите за научните приноси в публикациите с които д-р Крумова участва в конкурса и ще се спра на тях така както тя го е направила в две части.

1. Приноси свързани с групата публикации равностойни на хабилитационен труд:

В тази група са включени 8 публикации обединени в обща тема „Калориметрични маркери за детекция и мониториране на пациенти, диагностицирани с мултиплен миелом“, като е направен анализ на калориметричните характеристики на кръвен серум от пациенти с различни типове мултиплен миелом и макроглобулинемия на Валденстрьом. Установени са общи калориметрични маркери за различните секреторни и несекреторни форми на заболяването. Наблюдаваните промени в

калориметричните профили на кръвен серум най-вероятно са свързани със специфични за заболяването лиганди, които взаимодействат с основните серумни белтъци и стабилизират конформацията им. Идентифицирани са и специфични калориметрични маркери за мултиплен миелом, които ги отличават от други хематологични и онкологични заболявания. (№№ 1, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 от списъка с публикации с които кандидатката участва в конкурса).

Освен това:

- Установена е уникална калориметрична характеристика на моноклоналните свободни леки вериги, а именно ендотермичен преход при 57 °С или 47 °С, чиято поява е съпътствана от формирането на аморфни агрегати от тези белтъци. (публикации №№ 1 и 4);

- Показано е, че промените в електрофоретичната подвижност на *IgA* парапротеините се дължат на променени междумолекулни взаимодействия, засягащи формирането на *IgA* олигомери и/или комплекси на този тип парапротеини с албумин при мултиплен миелом със секречия на *IgA*. (публикация № 8);

- При пациенти с мултиплен миелом и макроглобулинемия на Валденстрьом е установено, че наблюдаваните промени в термограмите на кръвен серум до голяма степен корелират с клиничния статус на пациентите и проведеното лечение. От тук следва, че калориметрията е подходяща за въвеждане в клиничната практика като бърз, неинвазивен и евтин метод, комплементарен на използваните до момента традиционни имунологични тестове. Това важи в особено голяма степен за пациенти с несекреторен миелом, където диагностиката и мониторирането все още разчитат на инвазивни техники. (публикации №№ 1, 3, 4, 5, 6, 7 и 8);

- За пръв път потенциала на диференциалната сканираща калориметрия за дискриминиране на мултиплен миелом е сравнен директно с флуоресцентен метод, базиран на емисия на НАДФ(Н), като е демонстрирана по-високата чувствителност на калориметричния подход за детекция на *IgM* ММ случаи. (Публикация № 2)

2. Приноси на публикации извън тези, приравнени на хабилитационния труд (13 публикации):

Малко повече от 2/3 от тези публикации (9 публикации) са в областта на биофизиката на фотовъзбудимите мембрани:

1. Характеризирани са редица фактори, които регулират структурната организация и стабилността на основните светосъбиращи пигмент-белтъчни комплекси при висши растения и цианобактерии. Изследвани са изолирани фотосинтетични мембрани и техни фрагменти, интактни клетки от цианобактерии, мономолекулни слоеве от изолирани светосъбиращи комплекси (публикации №№ 12, 13, 14, 19 и 20). Тези изследвания имат приносен характер за по-задълбоченото разбиране на механизмите на адаптация на висшите растения и цианобактериите към условията на средата:

1.1. Установени са специфични структурни промени в светосъбиращите комплекси на фотосистема 1 и 2 (ССК1 и ССК2), свързани с процесите на фотозащита при висши растения:

- Преминаването на ССК2 от светосъбиращо във фотопротективно състояние, индуцирано чрез протониране на комплекса, променя белтъчната конформация, стимулира клъстерирането на комплекса и намалява температурната му стабилност, както в Лангмюрови мономолекулни слоеве, така и в изолирани гранални фрагменти. Монослойните изследвания показват, че регистрираните структурни изменения са обратими и вероятно са свързани с по-голяма флексибилност на ССК2 молекулите в протонирано състояние, необходимо за осъществяването на фотозащитната функция на комплекса. Вероятна предпоставка за настъпването на структурни организации в изследваните моделни системи, а и в нативните фотосинтетични мембрани на висши растения, е отслабването на междумолекулните взаимодействия между тримерите и мономерите при протониране, установено за ССК2 монослоеви. (публикации №№ 12, 13 и 14);
- Структурната стабилност на ССК2 е по-висока при свързването му с фотосистема 1, отколкото към фотосистема 2, което е силен индикатор за различна конформация на комплекса в тези две структурни състояния, при които разпределението на енергията на възбуждане между двете фотосистеми е много различна. (публикация № 19);
- Отделянето на Lhca1/4 димера на ССК1 от сърцевинния комплекс на фотосистема 1 може да бъде индуцирано чрез повишаване на температурата

или при осветяване с висок светлинен интензитет - термооптичен механизъм, регулиращ светосъбиращата функция на фотосистема 1. (публикация № 11).

1.2. Разработен е калориметричен подход за изследване на структурната стабилност на фикобилизоми (светосъбиращите комплекси при цианобактерии) в интактни клетки на *Synechocystis* sp. PCC 6803, т.е. в нативната клетъчна среда на комплексите. Показано е, че *температурата на денатурация на фикобилизомите може да се използва като мярка за техния структурен интегритет* при характеризирането на различни мутанти на цианобактерии с променен състав и структурна организация на фотосинтетичния апарат. (публикация № 20).

2. Демонстрирана е ролята на екзогенни растежни регулатори за структурната организация и функционалността на фотосинтетичния апарат при висши растения. Третирането с различни концентрации на 24-епибрасинолид (при грах), индол-3-бутирова киселина, IBA, и N6-бензиладенин, BA (при бял пелин), както и различни комбинации от IBA+BA води до промени в структурната организация на тилакоидните мембрани и фотосинтетичната им активност. Определени са оптимални протоколи за третиране на растенията, които водят до висока фотосинтетична активност и акумулиране на важни вторични метаболити като полифеноли и флавоноиди (в случая на бял пелин). (публикации №№ 10, 16 и 21).

Освен това:

Изследван е потенциалът на метода диференциална сканираща калориметрия за диагностика на заболявания на базата на термодинамичните свойства на:

- *плазмения протеом при шизофрения*. Предложена е класификация на регистрираните термограми на кръвна плазма на пациенти с шизофрения, отразяваща различната степен на стабилизиране на основните плазмени белтъци. Наблюдаваната корелация между промените в термограмите (доближаващи се или отдалечаващи се от стандартните за здрави индивиди термограми) и ефекта от приложеното лечение дават основания да се счита, че използваният метод би могъл да подпомогне обективната оценка на състоянието на пациентите. (публикация № 9);
- *нормални и ракови клетъчни линии*. Сравняването на калориметричните профили на нормални човешки фибробласти и човешки ракови линии (HeLa,

JEG-3, Hep G2, SSC-9, PC-3, HT-29, MCF7), както и на изолирани от тях ядра, позволи установяването на специфични термодинамични характеристики на изследваните ракови линии – силно намаление на енталпията на температурно индуцираните преходи на денатурация на цитоплазмените белтъци, белтъците на ядрения матрикс и РНК; дестабилизиране или липса на най-ниско температурния ендотермичен преход; намаляване на разликата в топлинните капацитети на денатурираното и нативното състояние на ракови клетки, в сравнение с тази на нормални фибробласти. (публикация № 17).

Характеризирани са различни фактори на стабилизиране и дестабилизиране на тетрамерните разтворими белтъци тимидилат синтетаза и хемоглобин:

- Механизмът и енергетиката на свързване на кофактора флавин-аденин-динуклеотид и субстрата дезоксиуридин монофосфат от тимидилат синтетаза са различни за термофилните (*Thermotoga maritima*) и мезофилни (*Paramecium bursaria chlorella virus-1*) организми. Температурата на денатурация на тимидилат синтетазата с мезофилен произход е значително по-ниска от тази на термофилния белтък, но стабилизирането на ензима при свързване на флавин-аденин-динуклеотид е по-силно изразено при *Paramecium bursaria chlorella virus-1*, отколкото при *Thermotoga maritima*. Потвърдена е и ключовата роля на аминокиселината серин 88 за свързване на дезоксиуридин монофосфат при термофилни организми. (публикация № 15);
- Установена е връзка между промените в морфологията на еритроцитите и структурната стабилност на основни белтъчни компоненти (хемоглобин, белтъци на цитоскелета и плазмената мембрана), настъпващи в процеса на стареене на клетките. По-конкретно, наблюдавана е корелация между деформирането на клетките, намаляването на тяхната грапавост и силно намаляване на термодинамичната им стабилност. Установено е, че денатурацията на цитоплазмения домен на ивица 3 белтъка повлиява (директно или индиректно) структурната стабилност на хемоглобина, вероятно посредством ензимите на гликолизата, регулиращи окисляването на хемоглобина. (публикация № 18).

Описаните по-горе приноси имат характер на получаването на нови знания (нови факти и нови механизми), като следва специално да се отбележи, че значителна част от тях имат и несъмнен приложен характер по отношение на клиничната практика. За мен актуалността на тематиката на изследванията на доц. Крумова не буди никакво съмнение. Изследвани са разтворими и мембранно свързани белтъци и пигмент-белтъчни комплекси, както в изолирано състояние, така и в близка до нативната им среда. Резултатите от експерименталната работа допринасят за разбирането на връзката структура-функция на различни нива на структурна организация на биомакромолекулите. Проведените изследвания имат интердисциплинарен характер в областите: биофизика, биохимия, клетъчна биология, аналитична химия, растителни науки и хематология. В тази връзка прави впечатление широката колаборация на д-р Крумова с редица български и чуждестранни, изследователски организации. Сред тези в България са Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични Заболявания - София, Медицински университет – София, Софийски университет „Св. К. Охридски и 7 института на БАН. С Франция и Италия това сътрудничеството е с по 2 научни организации, Проведени са изследвания и с партньори от Испания, Унгария и Чехия. Всичко това показва научния авторитет, както на доц. Крумова така и на секцията в която тя работи, които са търсен партньор в страната и в чужбина.

Участие в обучението на докторанти в ИБФБМИ

Доц. Крумова е един от двамата научени ръководители на успешно защитил редовен докторант в ИБФБМИ-БАН. Освен това тя е и научен ръководител и на един задочен докторант, отчислен тази година с право на защита.

Участие в проекти с външно финансиране

Доц. Крумова има изключително активно участие в договори и проекти с външно финансиране. Тя е участник в 13 национални проекта: 6 проекта по ЕБР - с Унгария 5 проекта и с Италия 1 проект; 2 проекта ДНТС (с Франция и Германия); проект по Българо – Швейцарската изследователска програма и др. Освен това д-р Крумова е била ръководител на 2 национални проекта. ДМУ02-7/18.12.2009 г. и проект по ЕБР с Унгария. Тя е участвала и в 4 международни проекта.

Лични впечатления

Като директор на ИБФБМИ познавам кандидатката и имам отлични впечатления от нейната работа. Още при създаването на новата секция „Биомакромолекули и биомолекулни взаимодействия“, наред с прф. Стефка Танев (ръководител на секцията), д-р Крумова се, включи успешно и допринесе за силния старт на научно-изследователската работа. Активната и работа продължава и до днес.

Тя е напълно изграден учен с висока отговорност и вискателност както към себе си така и към колегите си. Преди половин година доц. Крумова се включи и в новото административно ръководство на ИБФБМИ като научен секретар. Независимо от краткия период, мога определено да заявя, че и тук впечатленията ми са отлични.

Заключение

Публикациите с които кандидатката участва в конкурса са на високо научно ниво. Наукометричните показатели отговарят напълно на ЗРАСРБ и на изискванията за заемане на академичната длъжност „професор” в ИБФБМИ при БАН. Това ми дава основание убедено да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да препоръча на НС на ИБФБМИ да избере *доц. д-р Сашка Бойчова Крумова* за заемане на академичната длъжност „професор”.

10.09.2019 г./ София

Подпис:

/чл.-кор. Андон Р. Косев/