

СТАНОВИЩЕ

ОТНОСНО конкурс за заемане на академичната длъжност "Професор" в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологически науки, научна специалност „Биофизика“, обявен в ДВ бр. 94/12.11.2021 г.

за нуждите на секция „Биомакромолекули и биомолекулни взаимодействия“, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН

от проф. Стефка Германова Танева, дбн, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН, София

Единствен кандидат в конкурса е доц. д-р Светла Желязкова Тодинова. Доц. Тодинова е инженер по радиоелектроника, завършила е Техническият университет, София, през 1982 г. През 2013 г. защитава дисертационен труд на тема: „Термодинамичен профил на плазмения протеом при злокачествени заболявания“ и придобива научната и образователна степен „доктор“.

Научната си кариера започва в Института по електроника-БАН като конструктор, от 1986 до 1988 г. е научен сътрудник (сега асистент) в НПП „Пулма“ - БАН. От 1988 г. започва работа в Института по биофизика - БАН като главен асистент, а през 2018 г. придобива академичната „доцент“ в секция „Биомакромолекули и биомолекулни взаимодействия“, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство – БАН, където работи до момента.

Наукометрични данни Доц. д-р Тодинова има 57 публикации, 54 от които са с импакт фактор. Забелязани са 395 цитирания (WEB of Sci), h-индекс 12 (Scopus).

В конкурса Доц. Тодинова участва с общо 26 статии, публикувани след хабилитирането ѝ като доцент, от тях 25 са с имакт ранг (Q1 – 7 статии; Q2 – 11 статии; Q3 – 7 статии); 25 с имакт ранг (24 с импакт фактор и 1 с SJR), и 1 без импакт фактор/ранг. Тя е първи автор на 7 и кореспондиращ на 6 от публикациите. 9 от публикациите са включени в хабилитационен труд на тема „Температурна и конформационна стабилност на нативни белтъци в биологични проби и моделни системи. Приложение в биомедицината“.

Според представената справка общият брой точки по показателите за национални изисквания за заемане на академичната длъжност „професор“ е 1136 т. (А (50), В (170), Г (335), Д (342) и Е (239)), два пъти по-висок от минималните национални изисквания (600 т.) за заемане на академичната длъжност „професор“.

Доц. Тодинова участва активно в изследователската работа на секция „Биомакромолекули и биомолекулни взаимодействия“ след създаването ѝ през 2010 г., в разработването на научни проекти и ръководството на млади учени, и има богат опит в различни аспекти на приложението на диференциалната сканираща калориметрия.

Доц. Тодинова е била съръководител на един успешно защитил докторант и е ръководител на един редовен докторант.

Провеждала е лабораторни упражнения по диференциална сканираща калориметрия на студенти от Биологическия факултет на СУ и на студенти по Оперативна програма „Развитие на човешки ресурси“.

Доц. Тодинова е ръководител на 1 проект към ФНИ и е участвала в изследователските колективи на 19 научни проекта (2 проекта към ФНИ, 1 COST проект, 4 проекта с Медицински университет – Плевен, в 2 младежки проекта и 6 проекта по ЕБР).

Научни приноси

Хабилитационният труд включва изследвания на денатурирането на основните протеини в серум от пациенти с мултиплен миелом (ММ) и макроглобулинемия на Waldenström (публикации 1,2) и в кръвна плазма от експериментални модели при индуциране на пре- и неопластични лезии в дебелото черво и възпалителни процеси (публикации 3,4); на мембранни и цитоплазмени протеини в еритроцити при невродегенеративни патологии и репродуктивни проблеми (публикации 5,6); и на хемоцианин и изоформи на хемоцианин, изолиран от градински охлюви *Helix aspersa maxima* и *Helix lucorum* (публикации 7,8,9).

Демонстрирана е значително по-висока чувствителност и специфичност на термодинамичните параметри на несекреторен тип мултиплен миелом, при който не се секретират моноклонални протеини, в сравнение с мултиплен миелом със секреция на IgG и IgM (публикации 1,2). Термодинамичните параметри на денатурирането на основните серумни протеини отразяват отговора на отделни пациенти към приложеното лечение и могат да се приложат за диагностициране и проследяване на пациенти, диагностицирани с мултиплен миелом (ММ) и макроглобулинемия на Waldenström при лечението им.

Установено е, че калориметричните профили на кръвна плазма от експериментални животни, освен от пола и възрастта им, зависят от появата на пролиферативни лезии и туморни образувания в чревния тракт на третираните животни, и са потенциални индикатори за злокачествена трансформация и прогресия на туморното образуване.

Основните протеини на червени кръвни клетки - Hb и Band 3 гликопротеин, проявяват по-висока стабилност при денатурация за изследваните невродегенеративни патологии (болест на Паркинсон, болест на Алзхаймер и латерална амиотрофична склероза) в сравнение с тази при здрави индивиди. Този ефект е по-силно изразен в процеса на стареене на клетките.

При повечето жени, претърпели спонтанен аборт, се наблюдава ускорена температурна дестабилизация на протеините на червени кръвни клетки в сравнение със здрави бременни и небременни жени.

Показано е, че денатурирането на хемоцианин от *Helix aspersa maxima* и от *Helix lucorum* е необратим преход между две състояния, докато за изоформите на хемоцианин, пречистен от градински охлюви *Helix aspersa maxima*, са идентифицирани два отделни прехода. Денатурирането е кинетично контролиран процес за всички изследвани форми на хемоцианин.

Публикациите извън хабилитационния труд обобщават изследвания на ефекта на различни модификации на хемоцианин (с ферулова, розмаринова и фолиева киселини) и на йонни течности (съдържащи моно- или дихолинови катиони и аниони на заредени аминокиселини; холин и неполярни аминокиселини; на базата на 1-бутил-3-метилимидалзол; катионни аминокиселинни естери и кетопрофен) върху температурната му стабилност и върху жизнеността на клетъчни линии от рак на гърдата (публикации 10 -17).

Установено е, че хемоцианин от *Rapana thomasiana* конюгиран с ферулова киселина е склонен към агрегиране, температурната му стабилност не е променена, и както нативния хемоцианин намалява клетъчната жизнеспособност на слабо метастатичната клетъчна линия, MCF-7, на рак на гърдата и не е токсичен за нормални фибробласти (публикации 10,11); модифицирането с розмаринова киселина намалява количеството α -спирална структура и повишава температурна стабилност на хемоцианини от *Helix lucorum* и *Rapana thomasiana* и не инхибира клетъчния растеж на човешки фибробласти (публикация 12); а модификацията на хемоцианин от *Helix lucorum* с фолиева киселина не променя стабилността на протеина и има слаб цитотоксичен ефект върху две клетъчни линии на рак на гърдата (MCF-7 и силно метастатичната клетъчна линия MDA-MB-231) (публикация 13).

Показано е, че йонни течности, съдържащи моно- или дихолинови катиони и аниони на заредени аминокиселини (Lys, Arg, Asp and Glu) индуцират промяна на вторичната структура на хемоцианин от *Rapana thomasiana*, с изключение на съдържащите Glu не променят или стабилизират хемоцианин, а съдържащите Arg и Lys проявяват висока антибиофилмна активност; йонните течности на основата на холин и неполярни аминокиселинни аниони влияят значително върху вторичната структура и температурната стабилност на хемоцианин от *Helix pomatia*, а комплексите им с хемоцианин от *Helix pomatia* проявяват цитотоксичност спрямо раковата клетъчна линия MDA-MB-231 (15); течностите на базата на 1-бутил-3-метилимидазолий, съдържащи ацетатни, трифлуороацетатни или дицианамидни аниони предотвратяват агрегацията и стабилизират мономерната форма на инсулин (публикация 16); а йонни течности, съставени от катионни аминокиселинни естери и аниона кетопрофен слабо дестабилизируют серумен албумин (публикации 14-17). Тези данни биха могли да имат приложение при разработването на нови биосъвместими съединения, които стабилизират протеините в разтвор и имат значение за биотехнологията и биомедицината.

Демонстрирано е, че графенов оксид (GO) се свързва и значително стабилизира албумин (HSA) в изолирано състояние при ниска йонна сила, докато молекулното взаимодействие HSA-GO е затруднено в кръвната плазма, което показва, че протеинът е защитен от възможни токсични ефекти на GO при физиологични условия (публикация 18).

Установена е строга корелация между промяната в термодинамичното поведение на ракови клетки (MCF-7 и MDA-MB -231 клетъчни линии на рак на гърдата) и тяхната

жизнеспособност вследствие на действието на противораковите лекарства милтефозин и цисплатин (*cis-Pt*) (публикация 19).

Друга група изследвания на ефекта на полиморфизма P1A1/A2 в гена на гликопротеин GPIIb/IIIa, който е рисков фактор за развитието на артериална и венозна тромбоза, върху морфологията и наномеханиката на тромбоцити от пациенти с дълбока венозна тромбоза (ДВТ) показват, че носителството на алел P1A1 модулира състоянието на активиране, морфологията и еластичността на мембраната на тромбоцити от пациенти с ДВТ (публикация 21). От друга страна, носителството на тромбофилни мутации и повишената честота на полиморфизмите (FVL, FII20210A, P1A1/A2, MTHFR C677T или 4G/5G P1A1-1) на тромбофилия са свързани със структурни и наномеханични аномалии, и повишено активиране на тромбоцитите на жени със спонтанни аборти (публикации 22,23).

Идентифицирани са основните температурни преходи на фотосинтетичните комплекси в мутанти на цианобактерии *Synechocystis* sp. PC 6883 и фикобилизоми в интактни клетки на *Synechocystis* sp. PCC 6803 (публикации 24,25), и демонстрирана промяна в термостабилността на основния светосъбиращ комплекс на фотосистема II при прехода стиковано-разстиковано състояние на тилакоидната мембрана (публикация 26).

Перспективи за бъдещи научни изследвания Представени са насоки за бъдещи изследвания в няколко направления: взаимодействия молекула-клетка и лекарствени препарати-клетка; модифициране/ремоделиране на колаген тип I; прилагане на биофизични подходи за диагностика на заболявания; изучаване на ефекта на синтетични и природни нискомолекулни съединения върху температурната стабилност и взаимодействията им с различни протеини.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представените от доц. д-р Тодинова материали по конкурса напълно отговарят и надхвърлят препоръчителните изискванията за заемане на академичната длъжност "професор" според Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в БАН и специфичните изисквания на ИБФБМИ-БАН.

Обемът на научната продукция и високият импакт/ранг на публикациите в рецензирани списания дават основание да изразя положителното си становище относно кандидатурата на доц. д-р Светла Желязкова Тодинова за академичната длъжност "професор", и да препоръчам на уважаемите членове на научното жури и членовете на Научния съвет на ИБФБМИ-БАН да избере доц. Светла Желязкова Тодинова за академичната длъжност „Професор“ в професионална област 4.3. Биологични науки, научна специалност: Биофизика.

26.03.2022 г.

/проф. Стефка Германова Танева, дбн/