

СТАНОВИЩЕ

Относно конкурс за заемане на академичната длъжност "Доцент" в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.3. Биологически науки, специалност „Биофизика“, обявен от ИБФБМИ – БАН в ДВ бр. 69/16.08.2024 г. за нуждите на лаборатория „Липид белтъчни взаимодействия“

с кандидат в конкурса **гл. ас. д-р Русина Лъчезарова Хазаросова - Димитрова**

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

Общо представяне на получените за рецензия материали

Гл. ас. д-р Русина Лъчезарова Хазаросова–Димитрова е единствен кандидат в конкурса. Представените от кандидатката материали са подготвени в съответствие с Правилника за научното развитие на академичния състав на ИБФБМИ-БАН и критериите за заемане на академичната длъжност „доцент“.

Общият брой точки по наукометричните показатели е 494 (показател А - 50, показател В - 117, показател Г - 231, показател Д – 96 и показател Е - 120), при минимални национални изисквания и правилника на ЗРАС - ИБФБМИ-БАН за заемане на академичната длъжност „доцент“ - 430 т.

Образование и кариерно развитие

Д-р Русина Лъчезарова Хазаросова–Димитрова е бакалавър по биология от Нов български университет, София, и магистър по "Клетъчна биология и патология", Биологически факултет, Софийски университет "Св. Климент Охридски". Защишава дисертационен труд на тема: „Влияние на биологично активни молекули върху мембранната организация“ през 2016 г.

През периода 2004 – 2007 г. работи като специалист-биолог, от 2007 до 2011 г. е асистент, а от 2017 г. до момента гл. ас. в секция „Липид-белтъчни взаимодействия“, ИБФБМИ-БАН. От 2012 до 2014 г. работи като медицински представител към Тъканна банка Садаса, София.

Наукометрични данни Гл. ас. Хазаросова има общо 23 публикации. В конкурса участва с **19** публикации от които **6** са включени в хабилитационния труд (2 с квартал Q1, 2 с Q2, 1 с Q3 и 1 с Q4) и **13** са извън хабилитационния труд (3 с Q1, 3 с Q2, 4 с Q3, и 3 с Q4). 14 от публикациите са с ИФ (общ ИФ 41.02) и 5 в издания със SJR. Публикациите са цитирани 48 пъти, h-индекс 5 (справка Scopus). Гл. ас. Хазаросова е първи автор на 1 публикация, втори автор на 6 и последен автор на 1 публикация. Участвала е в 44 научни форума (национални и маждународни). Била е ръководител на 1 проект, и участвала в 12 национални и 2 маждународни научни проекта.

Научни приноси

Изследователската дейност на гл. ас. Хазаросова е насочена към изучаване на взаимодействието на биологично активни вещества с мембранни липиди и липидни домени, влиянието им върху структурната организация и биофизичните свойства на клетъчната мембрана, ролята на липидните рафтове за патологични състояния.

Хабилитационен труд (Индикатор Б) включва 6 публикации фокусирани върху механизма на действие на природни антиоксидантни агенти върху биомиметични моделни мембрани и клетъчни линии.

Демонстриран е ефектът на вторичния метаболит фенил гликозид миконозид (изолиран от растението *Haberlea rhodopensis*) върху нормални кучешки бъбречни епителни (MDCKII) клетки, като модел за поляризиран епителни монослое, и е установено, че миконозид взаимодейства с клетъчната плазмена мембрана и апикалните адхезивни комплекси на MDCKII клетките. Демонстрирана е промяна в мембранната организация и адхезивните комплекси, и жизнеспособността на клетките в зависимост от концентрацията на миконозид, което е обяснено с индуциран от миконозида хорметичен ефект. От друга страна, е установено, че миконозидът взаимодейства с плазмените мембрани и в зависимост от концентрацията реорганизира липидния бислои и променя фракцията на липидните рафтове в биомиметични мембрани, проявява също цитотоксичен ефект върху жизнеспособността на човешки белодробни аденокарциномни A549 клетки.

Демонстрирана е способността на полифенолното съединение резвератрол да модулира мембранната организация. Анализът на действието на резвератрол върху метаболизма на сфинголипидите в A549 клетки и нивото на рафт-формирация сфингомиелин, както и върху ензимите, отговорни за поддържане нивата на сфинголипиди с висока физиологична активност, определящи баланса между апоптоза и оцеляване на A549 клетките, разкрива възможности за комбинирано използване на полифенола със специфични антипролиферативни агенти при комплексни антитуморни терапии. Доказано е, че резвератролът повлиява по различен начин подредеността на липидите в зависимост от степента на ненаситеност на мастната киселина при sn-2 позиция на фосфатидилхолин (PC)-съдържащи моделни липидни мембрани и еластичността на огъване в моно- и полиненаситени PC-съдържащи матрикси. Резултатите имат значение за разбиране на механизма на действие и фармакологичното действие на този антиоксидант.

Приноси на изследванията извън хабилитационния труд

Публикациите обобщават резултати от изследвания на мембранната организация, физикохимични свойства на биомиметични мембрани и промени в тези характеристики предизвикани от различни фактори.

Изясняване ролята на мембранно-свързани рецептори, участващи в сигналните събития за поддържане на трансмембранното разпределение на холестерола и за формирането и стабилизирането на липидните рафтове. Установено е, че нивото и трансмембранната локализация на холестерол в плазмените мембрани на $\beta 1$ интегрин-експресиращи ($\beta 1$) и $\beta 1$ интегрин-

дефицитни ($\beta 1$ нулеви) клетки са повлияни от мембранно-свързаните интегринови рецептори. Определено е по-високо съдържание на холестерола като компонент на липидните рафтове и ниво на стерола във външния монослой в $\beta 1$ клетките. И при двете клетъчни линии нивото на холестерол във външния монослой на мембраната намалява при редуциране нивото на сфингомиелин, но само в $\beta 1$ клетки се запазва асиметричното разпределение на холестерола. Доказано е, че намаляването нивото на сфингомиелин чрез сфингомиелиназа редуцира нивата на холестерол във външния мембранен монослой при двете клетъчни линии, но асиметричното разпределение на холестерол се запазва само в $\beta 1$ клетки, което предполага роля на интегриновите рецептори. Тези данни показват роля на определени протеини за поддържане на неравномерното трансмембранно разпределение на холестерола, както и за формирането и стабилизирането на липидните рафтове.

Ефект на окислените липиди върху мембранната организация в моно- и полиненаситени липидни матрикси. Установено е, че окисленият липид палмитоил-оксовалероил-фосфатидилхолин (POVPC) влияе върху физикохимичните свойства на моделни мембрани, имитиращи липидния състав на рафтовете, и променя в различна степен липидната подреденост, размера и динамиката на рафт-домейните в зависимост от природата на липидния матрикс (поли- или мононенаситен). Ефектът на POVPC е по-силно изразен в смеси съдържащи мононенаситени POPC в сравнение със съдържащите полиненаситен PDPC. Резултатите предполагат протективна роля на полиненаситената докозахексаенова киселина, от фамилията на полезните Ω -3 мастни киселини, срещу генерирането на окислени липиди по време на мембранно свързаните окислителни процеси в клетката.

Ефект на окислени липиди върху липидната подреденост и активността на секреторната фосфолипаза A2. Установено е, че окислените липиди POVPC и PGPC повлияват състава, структурата и организацията на мембранныя бислой в моно- и полиненаситени PC везикули, PGPC в по-голяма степен в сравнение с POVPC и в двата типа везикули. Доказано е, че активността на sPLA2 зависи от степента на ненаситеност на мастната киселина при sn-2 позиция в молекулата на глицерофосфолипидите и от вида на окисления липид. POVPC инхибира активността на sPLA2 в моно- и полиненаситените PC матрикси, докато PGPC има бимодален ефект върху sPLA2 активност в зависимост от вида на PC матрикса и протокола за смесване на липидите. За първи път е установено, че формирането на моделни системи (протокола за хидратиране и смесване на липидите), съставени от полиненаситени и окислени глицерофосфолипиди, е съществено за установяване на мембранната латерална организация и активността на sPLA2.

Ефект на биологично активния опиоиден пептид VV-хеморфин-5 (валорфин) и негови аналози върху структурната организация, механичните и електрични свойства на моделни липидни мембрани. За разлика от ендегенния немодифициран валорфин, неговите аналози повишават модула на огъване и електричния капацитет на липидната мембрана. Най-висок диполен потенциал на липидните бислоеве е индуциран от V-Dар пептида, а пептидът Ile-V

предизвиква липидна дехидратация на нивото на глицероловия гръбнак в мембраните. Тези данни имат приложение при разработването на липозом-базирани стратегии, включващи хеморфини като терапевтични агенти и биомаркери в неврофармакологията, онкологията или възпалението.

Молекулен механизъм на взаимодействие на хитозанови наночастици с биологични мембрани. Представени са доказателства за промени в липидната подреденост и организацията на цвителионните биомиметични мембрани (гигантски липидни везикули имитиращи липидната архитектура на плазмените мембрани) в резултат на взаимодействието им с хитозанови наночастици независимо от състоянието на липидната фаза. Най-значително увеличаване на липидната подреденост се наблюдава за Ld фазите, докато най-ниско за Lo фазата. Хитозан влияе незначително върху рафт-домейните поради високата подреденост дължаща се на холестерола.

Ултраструктурни промени, пролиферацията и възможност на алвеоларните A549 клетки да се възстановят след третиране с анестетика халотан. Установено е, че инхалационният анестетик халотан влияе върху ултраструктурната организация и физиологията на човешки белодробни аденокарциномни A549 клетки, което води до намаляване на жизнеспособността и потискане на митотичната активност, съпроводено с увреждането на ДНК, нарушения в структура на ядрата и ядърцата, и най-изразен отрицателен ефект върху ламеларните телца. Резултатите демонстрират липса на директно взаимодействие на халотан с ДНК и необратимо увреждане на клетъчния геном дори при ниски концентрации на анестетика. Тези резултати показват, че халотанът има генотоксичен и цитотоксичен ефект върху алвеоларните клетки in vitro, което може да модулира функциите на белия дроб.


Критични бележки и препоръки

Нямам критични коментари към научните трудове и представените документи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кандидатурата на гл. ас. д-р Русина Лъчезарова Хазаросова-Димитрова отговаря на изисквания за заемане на академичната длъжност "доцент". Актуалността на научната тематиката и качеството на научните трудове ми дават основание да препоръчам на членовете на Научното жури и Научния съвет на ИФБМИ-БАН да присъдят на гл. асистент д-р Русина Лъчезарова Хазаросова-Димитрова академичната длъжност „Доцент“ в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.3. Биологически науки, специалност „Биофизика“.

София
20.11.2024 г.


/проф. Стефка Германова Танева, дбн/