

РЕЦЕНЗИЯ

на представените трудове за участие в конкурс за академичната длъжност ДОЦЕНТ, обявен от ЮЗУ „Неофит Рилски“ в ДВ., бр. 57 от 14.07.2017 г.

Рецензент: проф. д-р инж. Емилия Димитрова Найденова, кат. „Органична химия“, ХТМУ, София
Кандидат: гл. ас. д-р Татяна Асенова Дзимбова

I. Кратки биографични данни за кандидата

В конкурса за редовен доцент професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност –Биоорганична химия, химия на природните и физиологичноактивни вещества (биохимия), обнародван в „Държавен вестник“ бр. 57/14.0.2017 г, като единствен кандидат се явява гл.ас. д-р Татяна Асенова Дзимбова. Представените документи и научните постижения отговарят напълно на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и вътрешните правила за развитие на АС в ЮЗУ „Н. Рилски“.

Гл. ас. д-р Татяна Дзимбова започва висшето си образование в Беларуският гоударственый технологически университет, Минск, Беларусия, където завършва първи курс, след което се премества и се дипломира първо като бакалавър, а през 1995 г., като магистър по Химия в Югозападен университет „Неофит Рилски“, Благоевград, специалност „Биоорганична химия“. От 2008 г. е Доктор по научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“. Докторската си дисертация изработва в Института по молекулярна биология –БАН под ръководството на акад. Е. Головински и доц. Т. Пайпанова. В след завършването си в периодите 1995-1999 и 2003-2008 е работила, като специалист химик в Лаборатория по биоактивни пептиди, ИМБ „Румен Цанев“, Благоевград, а от 2008 до 2011 е била научен сътрудник II степен към същата лаборатория. За една година (2008-2009) е била асистент в катедра „Химия“, ЮЗУ „Н. Рилски“, Благоевград.

От 2011 г. до сега е гл.асистент в секция „Молекулен дизайн и биохимична фармакология” в ИМБ-БАН.

В периода 2006-2011 г. гл.ас. Дзимбова е провела три специализации в Италия по програмите ICS UNIDO и COST Action CM0801 благодарение, на които е придобила умения за работа със специализиран софтуер за компютърен лекарствен дизайн. Запознала се е с нуклеотидни и протеинови бази данни и специализиран софтуер, използван при моделиране на протеинова структура и при докинг. В Университета на Модена е специализирала пречистване на ензими и скрининг методи в лекарствения дизайн.

Тези специализации до голяма степен са определили нейното успешно развитие и утвърждаване, като учен в областта Биоорганичната химия и по-специално в компютърно моделиране и докинг изследвания на различни биологични обекти.

II. *Характеристика на научната и научно-приложната продукция на кандидата.*

В настоящия конкурс гл.ас. д-р Т. Дзимбова се представя убедително с 46 публикации. С протокол N°9 от заседание на катедрен съвет на катедра „Спорт” състоял се на 26.06.2017г. КС приема 4 статии с импакт фактор, две от които се приравняват към монография, с което кандидатът за доцент изпълнява показателите и критериите обявени от ЮЗУ ”Неофит Рилски”. Научно-изследователската дейност е представена още в 1- глава от книга (колективен монографичен труд); 10 публикации в специализирани списания с IF, от които 6 в чуждестранни списания и 4 в български; 6 -публикации в рецензирани реферирани списания без импакт фактор, от които 3 в чужбина и 3 в български; 25 отпечатани в пълен текст доклади в рецензирани поредици от книги (в чужбина – 21 и в България – 4). Общият импакт фактор на представените публикации е 14,036, а

забелязаните върху тях цитирания са 50. Приемам всички представени трудове за оценка.

Не приемам към сумарния IF да се добавя и IF на резюметата публикувани в книжки с абстракти или допълнение към даден том от списание (например *Journal of Peptide Science, Suppl. to Volume 14,*). Тези абстракти се дублират в голяма степен с отпечатани в пълен текст доклади в рецензирани поредици от книги.

В представените за участие в конкурса за доцент научни трудове гл.ас.д-р Дзимбова е първи автор в 21, втори в 16, трети в 5 и в 4 публикации е след трета позиция. Това недвусмислено показва нейната водеща роля при провеждането на изследванията и публикуването на получените резултати.

Много активно е и нейното представяне на престижни международни и национални научни форуми. Резултатите от нейните изследвания са представени с 10 доклада (1 на български и 9 на английски език) и 29 постери, като 13 от абстрактите са публикувани в допълнителен брой към списания, с висок IF.

III. *Основни приноси в научната, научно-приложната и преподавателска дейност на кандидата* (след всеки принос се посочва къде се съдържа).

Основните научни приноси на д-р Дзимбова са главно в две основни направления, а именно :

- Синтез на нови неприродни аминокиселини и тяхното използване в пептидният синтез за получаване на пептидни миметици на биологично активни пептиди и изследване на връзката структура-активност.

- Биоинформатични изследвания (компютърно моделиране и докинг) за оценка на лиганд-рецепторни (субстрат-ензимни) взаимодействия

По първото направление:

- синтезирани, пречистени и охарактеризирани са аналози на аргинина и канаванина.

Научните интереси на кандидата и колектива, с който работи са насочени към аргинина, защото тази аминокиселина участва в каталитичните центрове на голям брой ензими и играе важна роля в редица физиологични процеси. Синтезирани са норканаванин, норсулфоаргинин и сулфоаргинин, като е създаден нов метод за тяхното получаване с изходно съединение серин или хомосерин (6.1.3, 6.2.2) При синтеза на норканаванин успешно е приложен твърдофазен и микровълнов синтез. Предложеният метод има редица предимства при пречистването на междинните продукти, което е сведено до промиване на смолата с разтворители. Микровълновият твърдофазен синтез значително намалява реакционното време, повишава добива и чистотата на крайния продукт (6.1.3, 7.1.1). Синтезирани са хидразидни производни на аргининовите аналози, като успешно са използвани условия и реагенти прилагани в пептидния синтез (5.1.1, 6.1.3, 6.2.2). Освен на аргинин сулфо аналози са получени и на левцин, изолевцин, норлевцин (5.1.2).

➤ Изследвано е действието на синтезираните аналози на аргинина за тяхното действие върху туморни и нормални клетки. Установено е влиянието на структурата върху биологичния ефект (5.1.1, 6.2.2, 7.1.10). Проведени са и предварителни *in vivo* изследвания с аргининовите миметици с цел определяне на противоболковият им ефект (7.1.1).

➤ Синтезирани са нови миметици на биологично активни пептиди, съдържащи непротеиногенни аминокиселини с цел повишаване на тяхната стабилност към действието на пептидазите и съответно на тяхната бионаличност и активност.

Като обекти на проведените изследвания са подбрани ендогенните неuropeптиди – кикторфин, MIF-1, Туг-MIF-1, ендоморфин-2, морфицептин и невротензин, които имат аналгетично действие и могат да намерят приложение в борбата с хроничната болка, без нежеланите

странични ефекти на използваните в клиничната практика противоболкови средства.

Синтезирани са аналози на киоторфина, в които аргининът е заместен с норсулфоаргинин, сулфоаргинин, норканалин, норканаванин, канаванин. Изследвани са ефектите на получените аналози с помощта на два ноцицептивни теста– с използване на топлинно и механично дразнене. Установено е, че повечето киоторфинови аналози повишават прага на болкова поносимост (1.1). Получените резултати са потвърдени и с биоинформатични изследвания.

Синтезирани са нови аналози на MIF-1 и Tug-MIF-1, при които левцина е заместен с сулфолизин, норканаванин, канаванин (7.1.18), норсулфоаргинин и цитрулин. Получените съединения са с изразен аналгетичен ефект. Резултатите са докладвани на престижни научни международни форуми.

Принос има и при получаването на аналози на ендоморфин-2 и морфицептин, като освен противоболкова активност е изследван и цитотоксичния ефект (5.1.4, 7.1.11, 7.1.16).

При невротензина е модифициран активният фрагмент в молекулата и са получени добри резултати в *in vivo* поведенчески тестове (7.1.19), което е основание за провеждането на допълнителни изследвания.

Получените аналози на аргинина са включени успешно и в пептиди с антимикробно действие, в клетъчнопроникващи пептиди (7.1.6, 7.1.20) и в RGD пептиди (6.2.1, 7.1.8, 7.1.12, 7.1.15), с което се потвърждава тяхната съществена роля при получаване на биологично активни пептиди с повишена стабилност. Те спомагат за изясняване на връзката структура активност.

Получени са нов клас съединения, наречени пептид нуклеинови киселини по оригинални схеми за синтез (5.2.1. и са докладвани на международни научни форуми 7.1.5, 7.1.7 и др.)

➤ Приложени са различни физикохимични методи за анализ и доказване на аминокиселинни производни и пептиди (6.1.1, 6.1.4, 6.1.6, 5.1.3, 5.2.3, 7.1.3, 7.1.4).

През последните години гл.ас. д-р Т. Дзимбова работи в ново за нея направление, а именно - биоинформатични изследвания: компютърно моделиране и докинг. За това са спомогнали, както проведените специализации, така и предоставената и възможност да работи в Центъра за Съвременни Биоинформатични Изследвания (ЦСБИ) при ЮЗУ „Неофит Рилски”, Благоевград.

➤ С докинг изследвания са потвърдени резултатите получени от биологичните тестове. Определена е връзката между структурата и биологичното действие (6.1.5, 6.2.3).

➤ Проведен е докинг с аналози на Arg и 8 ензима, за които се предполага, че Arg е субстрат (1.3, 1.4). Установено е, че изследваните съединения са инхибитори на 5 от избраните ензими.

➤ Чрез биоинформатични изследвания е показано, кои от Arg аналози могат успешно да се използват за неговото заместване (1.4).

➤ Потвърдена е високата бионаличност на киоторфиновите аналози и е доказано, че те се свързват с рецептор подобен на MOR (1.1, 7.1.4).

➤ С докинг е установено, че киоторфиновите аналози се свързват с аминопептидаза N, без да ги разпознава, като субстрати. Разгледан е механизма на действие и е дадено обяснение, защо пептидните аналози са по-стабилни и имат по-продължително действие (1.2).

Без съмнение проведените синтетични и биоинформатични изследвания и приносите свързани с тях са направени от гл. ас. д-р Дзимбова или с нейно водещо участие. Тя е участвала и в разработването на редица научно-изследователски проекти.

Освен научно-изследователска дейност, кандидата има и необходимата учебно-преподавателска работа. Под нейно ръководство 17 дипломанти са изработили и успешно защитили своите дипломни работи. Като асистент в катедра „Химия“, ЮЗУ „Н. Рилски“, е водила семинарни упражнения по „Биологично активни вещества, като хранителни добавки“ и „Нови хранителни добавки“ и практически упражнения по „Биохимия“ и „Органична химия“.

IV. Критични бележки и препоръки.

Нямам критични забележки по същество. Материалите са подредени систематично и в значителна степен улесняват работата с тях. Не мога да не отбележа, че в работа 3.1, стр.62, фиг.5.8 изписаните формули не са коректни. Намирам противоречие между твърдението в работа 7.1.1 и даденото в авторската справка за приносите (стр. 4) по отношение на противоболковия ефект на $NCav$ и $NCap$.

V. Заключение

Анализът на цялостната научна и педагогическа подготовка на гл. ас. д-р Татяна Дзимбова и доказаните ѝ лични качества, като изследовател и преподавател ми дават основание да направя заключението, че тя отговаря на изискванията за хабилитиране и за участие в конкурс за доцент. Тя е изграден специалист в областта, в която работи и с установени международни контакти.

В заключение бих искала да изразя моята убеденост в качествата на кандидата и положителната си оценка. Препоръчам на уважаемото Научно жури да гласуват за присъждане на академичната длъжност **доцент** по 4.2. Химически науки- Биоорганична химия, химия на природните и физиологичноактивни вещества (биохимия) на **Татяна Асенова Дзимбова**

Дата: 7.11.2017

Рецензент: проф.д-р инж.Е. Найденова