

РЕЦЕНЗИЯ

от чл.-кор. проф. дхн инж. Владимир Божинов Божинов

на материалите, представени за участие в конкурс

за заемане на академичната длъжност „Доцент“

в Институт по Органична химия с Център по Фитохимия (ИОХЦФ), БАН

по област на висше образование: **Природни науки, математика и информатика,**

професионално направление: **4.2. Химически науки,**

научна специалност: „**Органична химия**“

В конкурса за „доцент“ обявен в Държавен вестник, бр. 91 от 02.11.2021 г. и в интернет-страница на ИОХЦФ, БАН, като кандидат участва единствено Атанас Атанасов Курутос от Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия – БАН, Лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“.

1. Общо представяне на получените материали

За участие в обявения конкурс е подал документи единствено д-р Атанас Атанасов Курутос, главен асистент в Лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ към Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия – БАН.

Представеният от гл. ас. д-р Атанас Атанасов Курутос комплект материали на хартиен носител е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на **ИОХЦФ**, и отговаря на критериите на ИОХЦФ-БАН за заемане на академичната длъжност „доцент“.

Кандидатът гл. ас. д-р Атанас Атанасов Курутос е приложил общо 34 научни труда, с 20 от които участва в конкурса. От представените за участие в конкурса 20 научни труда, 18 са статии в научни списания, а 2 са глави от книги, издадени от Nova Science Publishers. Представен е и списък с 12 научноизследователски разработки (без това да е необходимо като минимално условие за участие в конкурса), съпътстван с доказателствен материал (служебни бележки). Гл. ас. д-р Атанас Курутос е ръководител на 3 проекта, в т.ч. са 2 проекта по ФНИ, а в другите 9 е участник. Представен за участие в конкурса е и хабилитационен труд на тема “Синтез и изследване на фотофизичните свойства на моно- и поликатионни биосензори” под формата на справка за основните научни приноси и бъдещи планове на кандидата. Представен е и списък, придружен с доказателствен материал, за участие на д-р Курутос в 26 научни форума у нас (5) и в чужбина (21) с общо 31 доклада, 11 от които са устни презентации. За доклада под № 23 не е представен доказателствен материал. Участия с №№ 1-6 са използвани в дисертацията на кандидата, а

докладът под № 11 от списъка е публикуван в пълен текст в сборник от Конференция за млади учени в чужбина и не се дублира с публикация от представения списък с научни трудове т.е. може да се прибави към списъка с научните трудове за рецензиране.

Приемат се за рецензиране 21 научни труда, които са извън дисертацията на кандидата и процедурата му за главен асистент в ИОХЦФ-БАН и се отчитат при крайната оценка, както и 12 научноизследователски проекти, които обаче не са изискуеми като минимален критерий за заемане на академичната длъжност „доцент“ (показател Е). Не се рецензират 4 научни труда по дисертацията и 10 научни труда, използвани при заемане на академичната длъжност главен асистент. От приетите за рецензиране 20 научни труда, 4 публикации в списания с висок импакт фактор и **Q1**, носещи необходимите 100 т., участват в конкурса като еквивалентен брой статии на хабилитационен труд (показател В). Разпределението на останалите 16 научни труда, включени в показател Г, по съответните Q фактори е както следва: **Q1** – 7 бр. (175 т.), **Q2** – 3 бр. (60 т.), **Q4** – 1 бр. (12 т.), 4 научни труда, в т.ч. 1 доклад в пълен текст, са без SJR или импакт фактор, а други 2 са глави от книги (20 т.). Общият брой точки по показател Г е 277 т., което значително надхвърля минималния праг от 220 т.

2. Кратки биографични данни за кандидата

Атанас Атанасов Курутос е роден през 1988 г. в гр. София. Завършва висше образование в ОКС “Бакалавър” по специалност “Химия” през 2010 г. в Университет Кингстън (Великобритания). През 2013 г. се дипломира с отличен успех и в ОКС “Магистър”, отново със специалност „Химия“, в магистърската програма „Съвременни методи за синтез и анализ на органични съединения“ във Факултета по химия и фармация на СУ “Св. Климент Охридски”. През Февруари 2014 г. е зачислен за редовен докторант с 3 годишен срок към катедра “Фармацевтична и приложна органична химия” при СУ “Св. Климент Охридски” по професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия) под ръководството на проф. Делигеоргиев. През 2016 г. получава образователната и научна степен „Доктор“ след успешна защита на дисертационен труд „Синтез на цианинови багрила и изследване на фотофизични свойства на някои от тях“. От 2012 г. до 2013 г. работи като химик, от 2016 г. като асистент, а от 2018 г. до сега като главен асистент в Лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ на Института по органична химия с център по фитохимия при БАН.

През ноември 2015 г. специализира в областта на фотофизичното изследване на цианинови багрила в Института Ruđer Bošković в Загреб, Хърватия. За периода 2017 г. – 2018 г. провежда поредица от краткосрочни пост-докторски специализации в University of Fribourg, Швейцария и Датските университети Roskilde University и University of Copenhagen. От 2018 г. до 2020 г. за 2 години е пост-докторант в Keio University, Токио,

Япония със стипендия на Японското дружество за насърчаване на науката (JSPS - Japan Society for the Promotion of Science).

Отличен е с Награда „ЕВРИКА“ на Фондация „Еврика“ за постижения в науката през 2016 г., с Първа награда за дисертационен труд в конкурса „Високи Научни Постижения за 2016 г.“ на Съюза на Учените в България, с Наградата „Академик Иван Юхновски“ за изявен млад учен в областта на органичната химия за 2020 г., с Награда за най-добра презентация на Седма международна конференция „Екологично инженерство и опазване на околната среда“ (ЕИООС'2021). Рецензирал е редица научни статии за водещи международни списания на издателствата Elsevier, Springer, Royal Society of Chemistry и MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute).

3. Обща характеристика на дейността на кандидата

Оценка на научната и научно-приложна дейност на кандидата

От представените за участие в настоящия конкурс 20 научни статии, всички на английски език, 14 са публикувани в престижни международни списания с висок импакт фактор – 4 броя в *Dyes and Pigments* (IF = 4.889), 3 броя в *Journal of Molecular Liquids* (IF = 6.165) и по 1 брой в *European Journal of Organic Chemistry* (IF = 3.021), *Journal of Inorganic Biochemistry* (IF = 4.155), *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* (IF = 4.291), *Journal of Molecular Structure* (IF = 3.193), *Magnetic Resonance in Chemistry* (IF = 2.447), *New Journal of Chemistry* (IF = 3.591), *Chemical Physics Letters* (IF = 2.338). Сумарният импакт фактор на тези публикации е **61.090** или средно **4.364** на публикация, което е сериозен атестат за качеството на научната продукция на гл. ас. Атанас Курутос. Една от представените статии е публикувана в списание само със SJR на Scopus (*Key Engineering Materials*), а други 3 са публикувани в списание без импакт фактор (JCR) или SJR (*East European Journal of Physics*). Публикувани са и две глави в книги, издадени от Nova Science Publishers, които също са без JCR или SJR. Изнесен е и един доклад на *International Young Scientists Forum on Applied Physics and Engineering* през 2016 в Харков, Украйна, който е публикуван в сборник на конференцията в пълен текст.

Всички 21 научни труда на гл. ас. д-р Атанас Курутос, с които участва в конкурса, са колективни. Девет от статиите са с 8 съавтори, 3 статии са с 5 съавтори, по 2 статии са съответно с 6, 7 и 10 съавтори, а по 1 статия са с 2-ма и 16 съавтори. На 8 от публикациите гл. ас. д-р Атанас Курутос е първи автор, като на 7 от тях е и кореспондиращ автор. Той е първи автор на четирите публикации, участващи в конкурса като еквивалентен брой статии на хабилитационен труд (показател В), а на 3 от тях е и кореспондиращ автор.

Оценка на учебно-педагогическа дейност

Отсъстват сведения за издадени учебни пособия от кандидата, водене на лекционни курсове, работа със студенти, дипломанти и докторанти.

Научни приноси и цитирания

Научните интереси на гл. ас. д-р Атанас Курутос са главно в областта на синтеза на нови моно- и полиметинови багрила с един или повече положителни заряда и изследване на възможностите за тяхното приложение като флуоресцентни биомаркери. Основните научни приноси в публикациите на гл. ас. Курутос, представени за участие в конкурса, могат да се групират както следва (приемам за целесъобразно направеното от кандидата разпределение):

1. *Синтез и изследване на цианинови багрила и комплекси като флуоресцентни маркери на нуклеинови киселини и приложение в конфокалната микроскопия.*

Това е най-голямата група от научната продукция на гл. ас. Курутос, покрита от 10 публикации. Синтезирани са и са изследвани фотофизичните свойства на общо 31 цианинови багрила и комплекси [публикации 15, 16, 17, 19, 23, 24, 26, 28, 30 и 33], които в зависимост от тяхното приложение могат да бъдат разпределени в 3 основни групи:

- *Флуоресцентни маркери за нуклеинови киселини*

Синтезирана е серия от липофилни монометинцианинови багрила, съдържащи повече от един кватернерен амониев атом [16]. Постигнато е преференциалното маркиране на двойно-верижни спирали, наблюдавано поради драстично усилване на флуоресцентния интензитет. Във водни буферни разтвори, багрилата са показали силно-изразен афинитет към двуверижна ДНК/РНК. Установено е, че изследваните флуорофори взаимодействат предимно чрез интеркалация (обратимо включване на молекула между две други молекули) с двуверижната спирала на ДНК (дв-ДНК). С помощта на конфокална микроскопия е установено, че 2 от новите съединения проникват през клетъчната стена и се локализируют в митохондриите и/или нуклеолите.

Чрез мед(І)-катализирана „click“-реакция (азид-алкиново циклоприсъединяване) са получени аминокиселинни производни с монометин цианинови багрила [17]. Съединенията се отличават с ниска цитотоксичност, голямо нарастване на квантовия добив в присъствие на нуклеинови киселини, ефективно клетъчно усвояване и специфично оцветяване на митохондрии, което ги определя като перспективни биомаркери.

Предложена е модифицирана и екологично чиста концепция за синтез на хлорирани аналози на търговския флуорофор *тиазол оранж*, при която крайните продукти се получават с по-високи добива и чистотата [26 и 30]. Синтезираните съединения са показали 100 пъти по ниска цитотоксичност в сравнение с търговския аналог, по-висока фотостабилност и по-стабилно комплексобразуване с биомакромолекули.

- *РНК-селективни багрила*

Синтезирани са нови карбоцианинови багрила с висока фотостабилност, ниска цитотоксичност и селективно многократно усилване на емисионния им сигнал в

присъствие на рибонуклеинови киселини [33]. Съединенията показват също и висок противотуморен потенциал, особено срещу трудно лечим карцином на дебелото черво.

За първи път са синтезирани и изследвани аналози на оксазолово жълто, като потенциални маркери на MS2 бактериофаги, с включен халоген в бензооксазоловия хетероцикъл и повишена липофилност, чрез въвеждане на удължена алкилова верига при азотния атом на хинолиновия остатък [28]. Изследването е предпоставка за разработването на специфични вирусни маркери за бъдещи биомедицински приложения.

- *Флуорогени за визуално различаване на живи/мъртви клетки и анализ на клетъчен цикъл*

Синтезирана е серия нови монометинцианинови багрила с два положителни заряда, с акцент върху въвеждането на халогенен атом в хинолиновия фрагмент [15 и 26]. При изследване на клетъчния цикъл е наблюдавано значително повишаване на емисионната интензивност на съединенията след свързване с ДНК, което ги определя като солидна алтернатива на широко използваните търговски биомаркери за антитела в редица клетъчни анализи.

2. Синтез и изследване на маркери за инсулинови амилоидни фибрили

Получени са редица нови моно- и полиметинови багрила с потенциално приложение като маркери за патогенни протеинови агрегати и амилоидни фибрили [18, 20, 21, 22, 29 и 34]. Синтезирани са 6 монокатионни триметинцианинови и 2 хептаметинцианинови багрила, които образуват агрегати при взаимодействие с амилоидогенния протеин лизозим [18, 21]. Установена е връзка между структурата на багрилата и тяхното сензорно действие, както и потенциалът на новите съединения като агенти, допълващи класическите амилоидни маркери Thioflavin T и Congo Red.

Изследван е потенциалът на 23 новосинтезирани цианинови багрила като инхибитори на образуването на инсулинови амилоидни фибрили [22]. Установено е, че три- и пентаметинцианиновите багрила, притежаващи специфични структурни особености, най-ефективно потискат удължаването на амилоидните фибрили в *in vitro* условия. Формулирани са също и възможни механизми за ограничаване на формирането на инсулинов амилоид в присъствие на цианини.

За първи път успешно е използван ФРЕТ при донорно-акцепторна комбинация от търговски Thioflavin и серия от триметинцианинови багрила за разграничаване между нефибрилизирани и фибриларните форми на инсулин [34].

3. Синтез и изследване на рН-сензори

За първи път е синтезирана серия от симетрични хептаметинцианинови багрила, съдържащи моно-заместен пиперазин като рН-рецепторен фрагмент [27]. Установено е, че и двата пиперазинови азотни атоми участват в сензорния процес, като сензорната

ефективност е приписана на геометрични промени на пиперазиновия фрагмент в зависимост от рН на средата, а не на вътрешномолекулен пренос на заряд (ICT) или друг феномен, какъвто с голяма вероятност би могъл да бъде фотоиндуцирания електронен трансфер при такъв тип рецептори. Независимо от това, сензорна активност, ниската цитотоксичност и ефективното маркиране на туморни клетки демонстрират високия потенциал на новите съединения като ефективни рН-маркери в биологична среда.

Синтезирани са и е изследвано фотофизичното поведение и на 3 нови бензотиазолови производни на хептаметинцианинови багрила, съдържащи *meso*-позициониран вторичен азотен атом [31].

4. Други

Две от разработките кандидата, участващи в конкурса, са свързани с тематика, различна от синтез и приложение на полиметинови багрила и тяхното приложение като биомаркери, въпреки че част от синтезираните кватернизирани багрила успешно са приложени като инхибитори на корозията на поцинкована стомана [25]. Синтезирани са и детайлно е изследвана конформацията на 5 нови арилхидразонови превключватели, както и техните конфигурационни промени като функция от рН на средата [32].

Всички приноси в публикациите на гл. ас. д-р Атанас Курутос могат да се квалифицират като научни и научно-приложни и да се отнесат към доказване с нови средства на съществени нови страни на вече съществуващи научни области и проблеми.

Гл. ас. д-р Атанас Курутос е представил списък с всички 110 забелязани цитирания върху научните си трудове, 50 от които участват в конкурса, без да са използвани в други конкурси за заемане на академични длъжности и придобиване на научни степени. Представените за участие в конкурса 50 цитирания идват от авторитетни международни научни списания с висок импакт фактор, които са реферирани и индексирани в световноизвестната база данни SCOPUS, формирайки 100 точки по показател Д, при изискуем минимум от 70 точки. По информация от базата данни SCOPUS, трудовете на гл. ас. Курутос са цитирани общо 75 пъти и имат *h*-индекс = 6, което удовлетворява критерия на ИОХЦФ-БАН за заемане на академичната длъжност „доцент“. Всички представени за участие в конкурса цитирания са от чуждестранни автори, с изключение на 1 източник (№ 9 от списъка), в който авторският колектив е международен с българско участие.

Всички участващи в конкурса цитирания коректно са представени без автоцитирания от всички автори и са отличен атестат за международно признание и високо качество на научната продукция на д-р Курутос.

Внедрителска дейност

Отсъстват сведения за внедрителска дейност на кандидата. Не са представени авторски свидетелства, патенти и други документи за такава дейност.

4. Оценка на личния принос на кандидата

Представените за участие в конкурса публикации на гл. ас. Курутос са колективни, като голямата част от тях са със значителен брой съавтори, което е главно поради мултидисциплинарния характер на тяхното съдържание. Независимо от големия брой съавтори, личният принос на кандидата за получените резултати в научните трудове с негово участие е безспорен, тъй като тематиката на голямата част от тях е своеобразно продължение на темата на дисертационния му труд под ръководството на проф. Делигеоргиев. В допълнение, на около половината от представените за участие в конкурса научни публикации гл. ас. Курутос е водещ автор и автор за кореспонденция.

5. Критични забележки и препоръки

Голямата част от научните трудове, с които гл. ас. Атанас Курутос участва в конкурса, са публикувани в авторитетни международни списания, известни с високата си възискателност към качеството на представените за публикуване научни продукти. Работите на д-р Курутос са рецензирани и оценени от квалифицирани специалисти в областта от цял свят, но независимо от това, към тях могат да бъдат зададени въпроси, които по-скоро трябва да се приемат не като оспорване на получените отлични резултати, а като препоръка за усъвършенстване на бъдещата работа на кандидата.

Така например, в статия № 16 е коментирано, че само две от синтезираните багрила се насочват към митохондриите и/или нуклеолите. В тази връзка възниква въпросът, проведени ли са изследвания за установяване на зависимост между структура и сензорна активност на този клас багрила? В редица публикации е наблюдавана връзка между структура и активност, но не е изяснено по какъв механизъм различните структурни елементи оказват влияние върху сензорните свойства на флуорофорите. И още, изяснено ли е категорично по какъв механизъм синтезираните съединения маркират (реагират с) ДНК/РНК и каква е връзката с процесите на тяхната агрегация, планаризация и втвърдяване за рязкото повишаване на флуоресцентната им интензивност?

В много от публикациите се коментира, че причина за рязкото (сензорно) повишаване на флуоресцентната интензивност на багрилата е формирането на агрегати. Например, в Хабилизационния труд (стр. 7, последен параграф) се твърди, че в присъствие на фибриларен инсулин цианиновите флуорофори увеличават емисионния си сигнал стотици пъти поради трансформиране на структурата на багрилата в Н-агрегати. В същото време, в статия № 34 (Резултати и дискусия, първи параграф) е формулирано противоположното твърдение, че понижаването на флуоресцентната интензивност на багрилата в присъствие на фибриларен инсулин се дължи на образуване на нефлуоресцентни Н-агрегати, позовавайки се на литературен източник! Възниква въпросът, каква би могла да бъде причината за такова противоречиво тълкуване на резултатите? Освен това, ако причина за появата на флуоресценция на Н-агрегатите в

присъствие на фибриларен протеин е изменение в геометричните характеристики и електронната им структура, то би следвало да бъде пояснено какви точно са тези изменения.

Изследванията за промените във флуоресцентната интензивност на съединенията като функция на рН на средата са показали значително усилване на емисията след преход към кисела среда при съединенията с вторичен или метилиран терминален пиперазинов азотен атом [27, Фигура S37]. В публикацията не е наблюдаван и не е коментиран възможен фотоиндуциран електронен трансфер (PET), който с голяма вероятност би могъл да бъде отговорен за сензорното поведение на такъв тип структури, още повече, че основността на пиперазиновите азотни атоми е различна! Освен това, при аналогични структури, за разлика от заключението в статия № 27, в статия № 31 се твърди, че сензорните свойства на съединенията се дължат не само на геометрични промени, но и на вътрешномолекулния пренос на заряд (ICT), което намирам за известно противоречие.

6. Лични впечатления

Като рецензент на дисертационния труд на гл. ас. Атанас Курутос и член на комисията за Наградата „Академик Иван Юхновски“ за изявен млад учен в областта на органичната химия, която той спечели през 2020 г., съм с отлични впечатления за неговата научна активност и продуктивност. Други впечатления извън рамките на настоящия конкурс нямам.

Заклучение

Документите и материалите, представени от гл. ас. д-р Атанас Курутос за участие в конкурса отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН и Правилник на ИОХЦФ-БАН.

Кандидатът е представил достатъчен брой научни трудове, публикувани след материалите, използвани при защитата на ОНС „доктор“ и заемане на академичната длъжност „главен асистент“. В работите на кандидата има редица оригинални научни и приложни приноси, които са получили международно признание. Голямата част от неговите научни трудове са публикувани в престижни научни списания, издадени от международни академични издателства. Теоретичните му разработки са с подчертана практическа приложимост в областта на медицинската диагностика и биологията. Придобитата научна квалификация на гл. ас. д-р Атанас Курутос е безспорна и не може да се постави по съмнение.

Постигнатите от гл. ас. д-р Атанас Курутос резултати в научно-изследователската дейност, напълно съответстват на специфичните изисквания на Правилника на ИОХЦФ-БАН за приложение на ЗРАСРБ.

След запознаване с представените в конкурса материали и научни трудове, анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научни и научно-приложни приноси, намирам за основателно да дам своята положителна оценка и да препоръчам на Научното жури да изготви доклад-предложение до Научния съвет на ИОХЦФ-БАН за избор на гл. ас. д-р Атанас Атанасов Курутос на академичната длъжност „доцент“ в ИОХЦФ-БАН по професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия).

18.02.2022 г.

Рецензент:

София

(чл.-кор. проф. дхн инж. Владимир Божинов)