

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за заемане на академичната длъжност „Доцент“
в Институт по органична химия с Център по фитохимия към БАН
по професионално направление „Химически науки“, шифър 4.2.
научна специалност „Органична химия“
обявен в „Държавен вестник“, бр. 91 от 02.11.2021 г.

Кандидат (единствен): гл. ас. д-р Атанас Атанасов Курутос

Рецензент: проф. д-р Ваня Богданова Куртева, ИОХЦФ-БАН; член на научно жури,
назначено със заповед РД-09-269 от 17.12.2021 г. на Директора на ИОХЦФ-БАН

Д-р Атанас Курутос е представил всички изискуеми документи, които са в съответствие със ЗРАСРБ, правилника за неговото приложение, Правилника за условията и реда за придобиване на НС и заемане на АД в БАН и Правилника за условията и реда за придобиване на НС и заемане на АД в ИОХЦФ към БАН, свързани с процедура за заемане на академичната длъжност „Доцент“. Представената документация е подготвена коректно, прегледно и съгласно всички изисквания и препоръки.

I. Лични и професионални данни на кандидата

Д-р Курутос е с близо 10 г. трудов стаж по специалността ИОХЦФ-БАН и Факултет по Химия и Фармация на СУ „Св. Кл. Охридски“. През 2016 г. ФХФ-СУ му присъжда образователната и научна степен „доктор“ по професионално направление 4.2. „Химически науки“, научната специалност Органична химия. От 2012 г. заема последователно длъжностите химик в ИОХЦФ-БАН (2012-2013 г.), редовен докторант във ФХФ-СУ (2014-2016 г.), асистент (2016-2018 г.) и главен асистент (от 2018 г.) в ИОХЦФ-БАН. През периода 2015-2020 г. е осъществил 5 специализации в Институт Рудер Божкович в Загреб, Хърватска (2015 г., 1 месец), Университета на Фрибург, Швейцария (2017 г., 2 месеца), Университетите на Роскилд и Копенхаген, Дания (2018 г., 1 месец), и в Университета Кейо в Токио, Япония (2018-2020 г., 24 месеца).

Д-р Курутос е носител на Награда ЕВРИКА за постижения в науката през 2016 г. и с Първа награда за дисертационен труд към конкурса "Високи Научни Постижения за 2016 г." на Съюз на Учените в България. През 2020 г. му е присъдена наградата "Академик Иван Юхновски" за изявен млад учен в областта на органичната химия.

II. Обща характеристика на научната, научно-приложната и педагогическата дейност и отражението им в научната литература

Д-р Курутос е представил за участие в конкурса списък с научни трудове за целия си творчески период, списък и копия на научни трудове, с които участва в настоящия конкурс, и хабилитационен труд. Представена е справка за изпълнение на националните изисквания. Разпределението по показатели е както следва: показател А – 50 т.; показател В – 100 т.; показател Г – 277 т.; показател Д – 100 т.; и показател Ж – индекс на Хирш б. Както ясно се вижда, приносите на кандидата покриват напълно националните изисквания. Научната му продукция включва 34 научни съобщения, от които 26 в реферирани и индексирани международни списания (16 с ранг Q1, 5 с ранг Q2, 1 с ранг Q3 и 4 с ранг Q4), 1 в реферирано, но неиндексирано международно списание, 5 в нереперирани международни списания и 2 глави от книги. В настоящия конкурс д-р Курутос участва с 20 научни съобщения, от които 15 в реферирани научни издания (75%), 3 в нереперирани (15%) и 2 глави от книги (10%). Разпределението на научните съобщения според ранга на реферираното списание, в което са публикувани, е както следва: 11 в списания с ранг Q1 (77.33%), 3 с ранг Q2 (20.00%) и 1 с ранг Q4 (6.67%). От данните ясно се вижда, че съществена част от научните съобщения (93.33%) са публикувани в списания в двете най-високи категории, Q1 и Q2.

По показател „В“ д-р Курутос участва с 4 статии в списания с ранг Q1, публикувани в последните 4 години; 3 статии в *Dyes and Pigments* и 1 статия в *New Journal of Chemistry*. Важно е да се отбележи, че в 3 от 4-те статии (75%) д-р Курутос е автор за кореспонденция.

По показател „Г“ д-р Курутос участва с 13 статии в реферирани и индексирани списания, които са както следва: 7 статии в списания с ранг Q1, 3 статии в списания с ранг Q2, 1 статия в списание с ранг Q4, и 2 глави от книги. В 3 от статиите (23%), 2 в списания с ранг Q2 и 1 в списание с ранг Q4, д-р Курутос е автор за кореспонденция. Включени са и 1 статия в нереперирано списание и 2 глави от книги, които не носят точки на кандидата.

Статиите на д-р Курутос са намерили добър отзвук в международната литература. Представени са списъци със забелязани цитати на всички статии с участие на д-р Курутос и на статиите, с които участва в настоящия конкурс. Научните трудове на д-р Курутос са цитирани 110 пъти в научната литература, като 50 от цитатите са на статиите, включени в настоящия конкурс. Подробен анализ показва, че забелязаните 110 цитата са на 19 от статиите на кандидата (55.88%, 19 от 34). На представените в конкурса 20 статии са забелязани 50 цитата на 15 от статиите (75%), т.е. средната цитируемост на статиите по конкурса е 2.5 (50/20), а на цитираните статии е 3.33 (50/15). Индексът на Хирш е 6 според представената извадка от системата SONIX.

Справката за научните приноси, наименувана неправилно като „хабилитационен труд“, е написана стегнато и ясно, независимо, че се наблюдават известни неточности в препратките към отделните статии. Постигнатите резултати, публикувани изцяло в научни съобщения, с които кандидатът участва в конкурса, са обособени в четири направления: 1. Флуоресцентни маркери за белязване на нуклеинови киселини и приложение в конфокалната микроскопия (статии 1, 2 и 4 от представените за конкурса по показател В и статии 1, 3, 7, 8, 10, 11 и 13 от представените за конкурса по показател Г); 2. Маркери за инсулинови амилоидни фибрили (статии 2, 4, 5, 6 и 16 от представените за конкурса по показател Г); 3. Колориметрични рН-чувствителни сензори като потенциални тераностични агенти (статия 3 от представените за конкурса по показател В и статия 14 от представените за конкурса по показател Г); и 4. Други (статия 15 от представените за конкурса по показател Г).

Научни резултати на д-р Курутос са докладвани с 35 устни доклада и постерни представяния на национални и международни научни форуми, 31 от които в периода 2014-2021 г. Последните включват 13 устни доклада (42%) и 18 постерни представяния (58%).

Д-р Курутос е ръководил успешно 2 научноизследователски проекта, финансирани от Фонд „Научни Изследвания“ към МОН на тема „Нови монометин цианинови багрила като потенциални нековалентни биомаркери: синтез, охарактеризиране и изследване на фотофизични свойства“ (Конкурс за финансиране на научни изследвания на млади учени, 2016 г.) и „Нови стирилови и полиметинови флуорофори като потенциални тераностични агенти“ (Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания на млади учени и постдокторанти, 2021 г.). Участвал е в изпълнението на задачите по 4 проекта, финансирани от ФНИ към МОН, в 1 Европейски проект по програма Scores, в 1 Център за компетентност („Чисти технологии за устойчива околна среда – води, отпадъци, енергия за кръгова

икономика“) и в 1 научна програма („Иновативни нискотоксични биологично активни средства за прецизна медицина“, БиоАктивМед).

III. Основни научни приноси

Д-р Атанас Курутос е ясно изразен експериментатор с научни разработки главно в областта на синтеза и охарактеризирането на флуоресцентни съединения с потенциално медицинско приложение. Според изследваните им свойства, новополучените съединения попадат в три основни категории:

- ✓ Флуоресцентни маркери за белязане на нуклеинови киселини;
- ✓ Маркери за инсолинови амилоидни фибрили;
- ✓ Колориметрични рН-чувствителни сензори като тераностични агенти.

Основно място в научните разработки на д-р Курутос заема синтезът на *флуоресцентни маркери за белязане на нуклеинови киселини*. Получени са серии липофилни катионни багрила като маркери за разпознаване на вторичните структури на нуклеинови киселини. Синтезирани са монометин цианинови багрила, съдържащи по няколко положително заредени фрагмента с повишен афинитет към полинуклеотиди. Установено е, че флуорофорите взаимодействат предимно чрез интеркалация с двойната спирала на ДНК. Проверена е и локализацията на багрилата в клетките и е показано, че съединенията се насочват към митохондриите и/или нуклеолите. Чрез мед(I)-катализирана click-реакция са получени конюгати на монометин цианинови багрила с аминокиселини. Установена е ниска цитотоксичност, съществено повишаване на флуоресцентния квантов добив в присъствие на нуклеинови киселини, ефективно клетъчно усвояване и специфично оцветяване на митохондриите.

Синтезирана е серия от моно-, ди- и трикатионни хлор-съдържащи монометин цианинови багрила. Разработена е екологично чиста модифицирана синтетична методика, преодоляваща недостатъците на класическия подход. Установена е висока фотостабилност на багрилата и е демонстрирана способността им да маркират ДНК и РНК последователности. Измерена е многократно по-ниска цитотоксичност на новополучените биосензори в сравнение с търговски аналог и е показано, че са подходящи агенти за маркиране на еукариотни клетки и микробни организми.

Получени са серия нискомолекулни съединения като *селективни флуоресцентни маркери за рибонуклеинови киселини*. Установено е, че багрилата образуват стабилни комплекси с висока чувствителност към РНК. Част от тях са показали ниска цитотоксичност и обещаваща преференциална цитотоксичност към ракови клетъчни линии. Синтезирани са аналози на оксазолово жълто с модифицирана липофилност и висок флуоресцентен добив, подходящи за вирусни маркери.

Синтезирана е серия монометин цианинови багрила с два положителни заряда за *визуално различаване на живи от апоптични клетки*. Показано е, че съединенията комплексообразуват с ДНК, при което биокомплексът притежава значително по-висок флуоресцентен квантов добив от свободното багрило. Доказано е ефективно маркиране на спленоцити и перитонеални миши клетки и е оценена възможността за изследване на клетъчен цикъл.

Получени са серии моно- и полиметинови багрила като *маркери за инсулинови амилоидни фибрили*. Изследвани са спектралните отнасяния на съединенията самостоятелно и в присъствие на нефибриларен и фибриларен инсулин и е потвърдена тенденцията към формиране на багрило-протеин агрегати. Установено е, че увеличението на интензитета на емисионния сигнал на флуорофорите в присъствие на фибриларен инсулин е в пряка зависимост от дължината на полиметиновата верига.

Синтезирани са разнообразни цианинови багрила като потенциални инхибитори на образуването на инсулинови амилоидни фибрили при пациенти с диабет. Показано е, че три- и пентаметин цианиновите съединения са най-ефективни във физиологични *in vitro* условия и е предложен вероятен механизъм на действие.

Демонстрирано е, че резонансният пренос на енергия на Фьорстер между стандартен амилоиден маркер като донор и триметин цианинови багрила като акцептор може да се използва за разграничаване на нефибриларните от фибриларните състояния на инсулина. Наблюдавано е драстично потушаване на флуоресценцията на маркера от багрилото единствено при наличие на фибриларен инсулин и е показано, че величината на ефекта зависи от химичната структура на цианина.

Синтезирани са серия *pH-чувствителни хептаметин цианинови багрила*, съдържащи пиперазинов фрагмент. С цел фина настройка на оптичните характеристики, структурни вариации са въведени само по отношение на протонния акцептор, докато цианиновият скелет

е запазен непроменен. С помощта на флуоресцентна спектроскопия е изследвана приложимостта на багрилата за детекция на едномерни протеинови агрегати.

Проведено е систематично изследване на влиянието на заместителя при крайния азотен атом в *мезо*-амино заместени сензори върху флуоресцентните свойства. Приложена е комбинация от спектрални и изчислителни методи и е показано, че рKa-стойностите на багрилата са в пряка връзка с химичната им структура. Предположено е, че и двата азотни атома от пиперазиновия пръстен участват в сензорния процес.

Синтезирани са *арилхидразонови молекулни превключватели*. Със спектрални методи е показано, че съединенията съществуват в разтвор в различни форми и са изследвани динамичните им промени.

Описани са тематиките в бъдещите научни изследвания на кандидата, които включват синтез и биологични свойства на нови хромофорни системи.

Личният принос на д-р Курутос в представените по конкурса 20 научни съобщения е съществен. Той е първи автор в 7 статии (35%), в 6 от които (30%) е и автор за кореспонденция. По показател „В“ д-р Курутос участва с 4 колективни статии, в които е първи автор, а в 3 от тях е и автор за кореспонденция. По показател „Г“ участва с 16 статии, в 3 от които е на първо място и автор за кореспонденция.

IV. Критични бележки и препоръки

Имам и някои дребни критични бележки. Забелязва се известно разминаване на данни в различни документи. В автобиографията са посочени няколко стойности за индекс на Хирш, но нито една от тях не съответства на данните от извадката за цитати от системата SONIX.

Основните ми забележки касаят справката за научните приноси на д-р Курутос. Вярно е, че дизайнът на съединенията е направен в търсене на определени свойства, но личният принос на кандидата е главно в синтеза и спектралните характеристики на обектите, поради което би трябвало на тях да се постави акцента, а не на потенциалните им биологичните приложения.

Както е споменато по-горе, наблюдават се известни неточности в препратките към отделните статии в справката за научните приноси, най-вероятно поради неумело боравене с програмата EndNote. Освен това, тези препратките са към списъка с всички публикации на

кандидата, а би било далеч по-удачно да са към списъка с публикации, с които участва в конкурса, тъй като само те са включени в справката.

Тези критични бележки обаче, в никакъв случай не повлияват на цялостното положително впечатление от представените научни резултати.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За мен е безспорно, че гл. ас. д-р Атанас Курутос е продуктивен изследовател. Имайки предвид научните постижения на кандидата, актуалността и перспективността на тематиките в изследователската му дейност и личните му качества и умения, считам, че кандидатът отговаря на всички изисквания на ЗРАСРБ, правилника за неговото приложение, Правилника за условията и реда за придобиване на НС и заемане на АД в БАН и Правилника за условията и реда за придобиване на НС и заемане на АД в ИОХЦФ към БАН, свързани с процедура за заемане на академичната длъжност „Доцент” и препоръчвам на Научния Съвет на ИОХЦФ към БАН да присъди на

Главен асистент доктор Атанас Атанасов Курутос

академичната длъжност „*Доцент*“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Органична химия“.

София, 07.03.2022 г.

Изготвил рецензията:

/проф. д-р Ваня Куртева/