

# РЕЦЕНЗИЯ

от **акад. проф. Иван Георгиев Иванов, дбн**

относно конкурса за академичната длъжност **“Професор”** област на висше образование: 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление: 4.2. „Химически науки“, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“ обявен за нуждите на ИОХЦФ при БАН

## 1. Обща част

Конкурсът за академичната длъжност **“Професор”** в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление: 4.2. Химически науки, научна специалност Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества е обявен в ДВ, бр. 104/10.12.2024 г. за нуждите на ИОХЦФ при БАН. Единствен кандидат в конкурса е доц. д-р Людмила Георгиева Велкова, от лаб. ХБПЕ на същия институт. Прегледът на документите показва, че процедурата по разкриване и обявяване на конкурса е спазена, а документите са изготвени педантично съгласно изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и вътрешните правилници на ИОХЦФ и БАН.

## 2. Кратки биографични данни

Доц. Людмила Велкова е родена на 24.05.1964 г. Тя е възпитаник на СУ ”Св. Климент Охридски”, Факултет по химия и фармация, който завършва през 1988 г. с магистърска степен по Органична и аналитична химия, специалност „Органична и аналитична химия”. През периода 2003-2009 г. работи сато специалист-химик в Институт по органична химия с Център по фитохимия (ИОХЦФ) при БАН, а от 2009 г. до 2012 г. е докторант на самостоятелна подготовка в лаб. ХБПЕ на същия институт. След успешната защита на дисертация за ОНС „Доктор“ по Биоорганична химия и химия на природните и физиологично активни вещества е назначена като Гл. асистент (2013-2019 г.), а от 2019 г. и Доцент в същата лаборатория.

По време на своето кариерно развитие доц. Велкова е била на специализация в редица известни изследователски центрове в Германия (институтите по Биохимия и Клетъчна биология в Тюбинген), Италия (Институт по биология, Падоа), Украйна (Институт по вирусология в Киев), Белгия (Университета в Гент) и др.

Тя е носител на 11 награди за научни постижения и е член на Съюз на Учените в България, Българско Пептидно Дружество и European Peptide Society.

## 3. Научни трудове

### 3.1. Общ преглед на научните трудове

Според представения списък, доц. Л. Велкова е автор на 72 научни труда с общ ИФ повече от 100, които са цитирани повече от 400 пъти. Нейният h-index (Scopus) е 12. Тя е съавтор на 4 национални патента, 6 полезни модела, както и на 2 монографии, 1 университетски учебник и 1 учебно пособие.

В настоящия конкурс участва с 28 научни труда извън хабилитацията ѝ за академичната длъжност „Доцент“, от които 6 са по индикатор В (Q1 - 5, Q2 - 1), 22 по показател Г (Q1 - 5, Q2 - 6, Q3 - 8, Q4 - 3) и 2 признати заявки за полезни модели. В 3 от публикациите тя е водещ (първи) автор, а в 8 публикации (В1-В6, Г9 и Г19) е кореспондиращ автор. Всичките представени трудове са в областта на биоорганичната химия и съответстват на научния профил на обявения конкурс. В рецензията си ще визирам трудовете с оригиналната им номерация съгласно приложения към авторската справка списък.

Резултатите от научните изследвания на доц. Велкова са представени и на 31 национални и международни научни форуми (извън нейната хабилитация), които ще бъдат взети предвид при оценката на кандидата, но няма да бъдат изрично рецензирани.

### **3.2. Оценка на научните трудове отнасящи се до конкурса**

Подлежащите на рецензиране трудове на доц. Л. Велкова са посветени на търсенето на нови природни лекарствени субстанции с антимикробен и антитуморен ефект изолирани от слуз и хемолимфа на гастроподи. Според тяхната химична природа те биват пептиди, протеини и гликопротеини. Освен химичното им охарактеризиране, Велкова изследва и техния антимикробен, антитуморен, антиоксидантен и регенеративен потенциал, както и механизма на тяхното действие.

Подлежащите на рецензиране трудове се отнасят към четири тематични групи: а) *Изолиране и характеризиране на биологично активни вещества от гастроподи с атимикробна активност*; б) *Антитуморен потенциал на компоненти от хемолимфата и слузта на гастроподи*; в) *Изучаване на механизма на действие на биологично активни вещества от молюски чрез протеомен анализ*; г) *Характеризиране на биологично активни вещества от други природни източници*.

**а) *Изолиране и характеризиране на биологично активни вещества от гастроподи с атимикробна активност*** (трудовете №: В1, В3, В4, В5, Г1, Г12, Г13, Г19 и Г22).

Изследванията от тази група са мотивирани от факта, че гастроподите са устойчиви на бактериални инфекции и бързо регенерират след нараняване, което е индикация за наличието на съвършени защитни механизми базирани (най-вероятно) на наличието на високоефективни антибактериални субстанции в техните тъкани и секрети. Като обект за изследване доц. Велкова избира сравнително малко проучения градински охлюв *Cornu aspersum*. В неговата слуз тя открива за първи път 5 пептидни фракции с молекулни маси вариращи от 3 kDa до 20 kDa с подчертана антибактериална активност срещу *Bacillus cereus*, *Propionibacterium acnes*, *Salmonella enterica*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aureofaciens*, а също и срещу някои резистентни към фунгициди гъбични щамове. Приносен характер имат трудовете й отнасящи се до мас-спектралните и физикохимичните изследвания на изолираните пептиди, публикувани в едни от най-престижните списания в областта на биоорганичната химия. Доц. Велкова доказва, че по своето високо съдържание на аминокиселините Gly, Leu, Val, Pro, Trp, Lys, Asp, Phe и Arg, както и по първична структура те имат висока хомология (над 70%) с други природни антимикробни пептиди. Въз основа на проведените изследвания и получените резултати е защитен и полезен модел за състав/композиция с антибактериално действие срещу *P. aureofaciens*, *B. Laterosporus* и *E. coli* съдържащ пептиди от слуз на *Cornu aspersum* с молекулна маса под 10 kDa в комбинация с въглеродни наночастици.

Освен полипептиди от слуз, доц. Велкова установява висок антибактериален потенциал в протеинови фракции от хемолимфата на *C. aspersum*, сравним с антибиотичната активност на ванкомицина. Чрез нов подход представляващ комбинация от електрофоретичен анализ и софтуера ImageQuant™ TL v8.2.0, тя доказва, че много компоненти на фракциите с молекулна маса по-висока от 20 kDa имат висока хомология с определени протеини и гликопротеини от слуз и хемолимфа на други гастроподи, въз основа на което лансира хипотеза за техния

общ еволюционен произход. Химичните анализи на Велкова водят и до идентифицирането (за първи път) на протеини с L-аминокиселинна оксидазна активност в слюзта на *C. aspersum*. Показана е хомология и с други протеини и гликопротеини като глутатион S-трансфераза, Н-тип лектини, включително аглутинин, различни форми на хемоцианин, няколко вида колаген и муцини. Прилаганият от нея нов подход и позволява да изолира и охарактеризира 3 антибактериални протеини (с молекулни маси 93.088 kDa, 62.100 kDa и 50.230 kDa) и от хемолимфата на морския охлюв *Rapana venosa*. Освен антибактериален ефект те са показали и фунгициден ефект спрямо плесените *Aspergillus niger* и *Penicillium griseofulvum*.

**б) Антитуморен потенциал на компоненти от хемолимфата и слюзта на гастроподи** (трудове №: В2, В3, Г2, Г14, Г18, Г19 и Г21).

Тази група трудове са посветени на противотуморната активност на различни изоформи и функционални единици на хемоцианин от *H. lucorum*, *H. aspersa* и *R. venosa*, както и фракции от хемолимфата на *R. venosa* (с молекулна маса 10 - 50 kDa и 50 - 100 kDa), и фракции от слюзта на *C. aspersum* срещу различни ракови клетъчни линии. Обещаващи резултати са получени с полипептидните фракции с 50-100 kDa и двете изоформи RvH1 и RvH2 от хемоцианин на *R. venosa* срещу 6 клетъчни линии от рак на гърдата. Показано е, че фракция HRv 50-100 kDa се отличава с най-висок антитуморен потенциал, който се дължи главно на индуцирана апоптоза, а в някои случаи и на автофагия. Велкова доказва за първи път, че комбинацията от HRv 50-100 kDa с цисплатина и/или тамоксифен има синергичен ефект, което разкрива нови перспективи за приложението. Висока оценка заслужава наблюдението, че N-гликозилираната функционална единица  $\beta$ с-НН-h от хемоцианина на *H. lucorum* проявява висок антипролиферативен ефект, съизмерим с този на доксорубицина и се дължи главно на апоптотични изменения в туморните клеткисетъчна линия Т-24 на човешки карцином на пикочния мехур.

**в) Изучаване на механизма на действие на биологично активни вещества от молюски чрез протеомен анализ** (трудове №: В2, В6 и Г16).

В трудовете от този раздел доц. Велкова си поставя за задача да изследва механизма на действие на някои от биологично активните компоненти на слюзта и хемолимфата на молюски чрез съвременен протеомен анализ представляващ комбинация от PEG-електрофореза, MALDI TOF/MS и биоинформатичен анализ на получените данни. По този начин тя установява значителна промяна в протеома на клетки от човешки карцином на пикочния мехур третирани с  $\beta$ сНН-h субединицата на хемоцианин от *H. lucorum*, засягаща както експресията на протеините от гликолитичния път, лизозомните, протеазомите, така и компонентите на цитоскелета и екстрацелуларния матрикс.

Подобен подход е приложен и за изучаване на механизма на действие на екстракт от слюзта на градински охлюв върху животински модел на болестта на Алцхаймер. Използвайки фракция с молекулна маса над 20 kDa, д-р Велкова установява промяна в експресията на протеини свързани с паметта и когнитивните функции в кортекса на експерименталните животни, като някои от тях се очертават като потенциални терапевтични цели за лечение на деменция от типа на Алцхаймер.

**г) Характеризиране на други биологично активни вещества от молюски и други природни източници** (трудове №: Г1, Г4, Г7, Г9, Г15 и Г21).

Обект на изследване тук са къси пептиди (с маса под 1 kDa) и вторични метаболити от хемолимфата на градински охлюв *H. lucorum* с потенциална антиоксидантна активност, както и идентифицирането на циклолипопептиди като сърфактини и фенгицини в екстракт от *Bacillus velezensis* с антимикробно действие и потенциално приложение в екоземеделието, като компоненти на биофунгецид с потенциална антиоксидантна активност. Основните приноси при тези изследвания са свързани с разработването на оригинална методика за тяхното изолиране и пречистване, както и молекулното им характеризирание чрез познати химични методи.

#### **4. Научни проекти**

Доц. Л. Велкова има успешна проектна дейност на национално и международно ниво. Тя е участвала в разработването на 20 научни проекта с национално и чуждестранно финансиране, на 3 от които е била ръководител. Била е и научен консултант на 1 проект по програмата за подпомагане на млади учени на БАН. В своята изследователска дейност тя работи в тясно сътрудничество както с изследователи от различни български институции, така и с учени от университетите в Тюбинген, Германия; Маинц, Германия; Падова, Италия; Гент, Белгия; Киев, Украйна и др.

#### **5. Педагогическа дейност**

Доц. Л. Велкова е обучавала дипломанти и специализанти от ХТМУ, БФ на СУ, била научен ръководител както и на студенти от Биологически факултет на Софийски университет по линия на студентските практики; била е научен консултант на 1 дипломант ръководител на 5 дипломанта и 8 специализанта; ръководила е семинарни занятия по „Добра лабораторна и производствена практика в биоиндустриите“ към Магистърска програма "Биобизнес и биопредприемачество"; била е ръководител на упражнения (20 часа) и е чела лекции (6 часа) по Магистърска програма "Качество и безопасност на храните" в БФ на СУ.

#### **6. Спазване на минималните национални изисквания за заемане на академичната длъжност „Професор“**

Справката за съответствие с минималните национални и специфичните за БАН изисквания за заемане на академичната длъжност „Професор“ съгласно ЗРАСРБ показва:

- Показатели от група А: 50 т.
- Показатели от група Б: 0 т.
- Показатели от група В: 145 т.
- Показатели от група Г: 401 т.
- Показатели от група Д: 530 т.
- Показатели от група Е: 602 т.

**ОБЩО: 1 728 т. (при изискуеми 640 т.)**

От представените данни се вижда, че доц. д-р Людмила Велкова превъзхожда близо 3 пъти количествените критерии определени от ЗРАСРБ за заемане на академичната длъжност „Професор“ в Област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление 4.2. Химически

науки, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“.

#### **7. Лични впечатления**

Бил съм рецензент на научни проекти и статии на доц. Велкова и съм впечатлен от педантичното им оформление и задълбочената интерпретация на експерименталните резултати. Впечатлен съм и от умението ѝ да търси и намира приложение на своите резултати в практиката.

**Заклучение:** От гореизложеното става ясно, че доц. д-р Людмила Велкова е изявен изследовател в областта на Биоорганична химия и химията на природните вещества, където работи с нестихващ ентузиазъм от постъпването си в ИОХЦФ при БАН до днес. Тя е публикувала общо 72 научни статии в едни от най-престижните научни списания с общ ИФ 112.629, които са цитирани повече от 400 пъти. Тя е автор също така на 4 патента и 6 полезни модела и съавтор на две университетски учебни пособия. Справката за изпълнение на минималните национални изисквания за заемане на академична длъжност „Професор“ в областта на природните науки показва, че нейните индивидуални показатели са повече от два пъти по-високи от официално приетите и това ми дава основание убедено да препоръчам на уважаемото Научно жури назначено да проведе настоящия конкурс да ѝ я присъди.

София, 17.03.2025 г.

**Рецензент:**

/Акад. Иван Иванов/