

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Румен Панков, Биологически факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

по конкурс за академичната длъжност „Доцент“, обявен за нуждите на секция
„Молекулярна биология на клетъчния цикъл“ при ИМБ „Акад. Р. Цанев“, БАН,
обнародван в Държавен вестник, бр. 18/02.03.2012 год.

Единствен участник в обявения конкурс е н.с. д-р Любомира Владимирова Чакалова от Изследователския център по генно инженерство и биотехнология при Македонската академия на науките и изкуствата.

Биографични данни

Любомира Чакалова завършва с отличие Биологически факултет на СУ „Св.Климент Охридски“ със специалност „Биохимия и микробиология“ и специализация по „Биохимия“ през 1994 година. През същата година започва работа като специалист биолог в секция „Молекулярна биология на клетъчния цикъл“ на ИМБ, където разработва и през 1999 год. успешно защитава докторска дисертация на тема „Репарация на ДНК в β -глобиновото генно стрепване при мишка“ под ръководството на проф. Георги Русев. От 2000 г. в продължение на девет години работи в групата на Питър Фрейзър в престижния Институт Бейбрахам, Кеймбридж, Великобритания, първо като научен сътрудник, а през последните пет години и като старши научен сътрудник. От 2009 година е научен сътрудник към Изследователския център по генно инженерство и биотехнология при Македонската академия на науките и изкуствата.

Още преди дипломирането си Любомира Чакалова е имала възможност да започне специализирането си в областта на молекулярната биология, спечелвайки стипендия на Федерацията на европейските биохимични дружества за участие в изследователски проект, разработван в Института Рандал, Лондонски Кралски Колеж, Лондон, Великобритания.

Наукометрични данни

В настоящия конкурс д-р Чакалова участва с общо 22 научни статии от които 18 са публикувани след защита на образователната и научна степен „Доктор“. От тях 21

(съответно – 17) са в списания с импакт фактор. Тук искам да отбележа, че по-голямата част от тези статии са публикувани в едни от най-престижните молекулярнобиологични списания, като Nature Genetics (3 статии), Nature Reviews Genetics, Nature Immunology, Developmental Cell, EMBO Journal, PloS Biology, PloS ONE (2 статии), Blood, Molecular and Cellular Biology и др. Проади това и общият импакт фактор на д-р Чакалова е внушителен – над 247, като средният импакт фактор на статиите ѝ е над 11. Безспорно доказателство, за високото качество на научните разработки е и широкият отзвук, който те имат – според представените данни, статиите на д-р Чакалова са цитирани 1237 пъти, а към момента на изготвяне на рецензията, броят на цитатите (без автоцитиранията) според базата данни Web of knowledge са вече 1348, като индексът на Хирш е 13. В 11 от всичките 22 статии (50%), д-р Чакалова е водещ автор, което добре илюстрира активното и участие в представените изследвания.

Посочените по-горе наукометрични данни не само покриват, но и значително надхвърлят изискванията за академичното звание „доцент“, отбелязани в Правилника за развитието на академичния състав на ИМБ „Акад. Р. Цанев“ при БАН

Научни приноси:

Научните интереси и научните приноси с които д-р Чакалова се представя в настоящия конкурс са изцяло в областта на молекулярната биология. По-конкретно те включват резултати свързани с изясняване организацията и регулацията на транскрипционния процес, функциите на некодиращи РНКи и поправката на ДНК в ядрата на висши еукариоти.

Ще разгледам представените публикации, като в обобщен вид ще представя най-важните научни постижения, от които следват и основните научни приноси на кандидата:

1. Чрез комбинирано прилагане на РНК и ДНК флуоресцентна *in situ* хибридизация и имунодетекция на РНК полимераза II е доказано експериментално, че отдалечени гени могат да се локализируют едновременно в една и съща транскрипционна „фабрика“, като тази колокализация е транскрипционно зависима. Инактивирането на гена предизвиква репозициониране и напускане на фабриката. Тези резултати водят до съществения извод, че повечето гени могат активно да навлизат и напускат транскрипционните фабрики и опровергават общоприетия модел за сглобяване на транскрипционния комплекс под влияние на активиран промотор. Те

поставят важни въпроси за механизмите, регулиращи генната транслокация в транскрипционните фабрики, които очевидно играят фундаментална роля в генната експресия (№ 5 и 8).

2. Установено е, че при пролиферативна стимулация на миши В лимфоцити прото-онкогена *Myc* претърпява бърза и преференциална релокализация във вече организирани транскрипционни фабрики, в които се извършва презаписването на гена за имуноглобулиновата тежка верига (*Igh*). Тъй като *Myc* и *Igh* са най-честите транслокационни партньори при плазмацитомата и лимфомата на Бъркит, резултатите предполагат възможен механизъм, чрез който непосредствената близост на тези два гена в транскрипционните фабрики води до увеличаване на вероятността от настъпване на рекомбинационни събития между тях. Важен от фундаментална гледна точка е и установеният при тези изследвания факт, че нарастването на транскрипцията на прото-онкогена *Myc* се извършва не чрез повишаване на броя на РНК полимеразите, работещи върху един ген, а чрез увеличаване броя на транскрибиращите се *Myc* копия (№ 3).

3. Чрез прилагането на нова, разработена от авторите технология (RNA TRAP) за ковалентно маркиране на хроматиновите участъци, разположени около активен РНК полимеразен комплекс, свързан със специфичен ген, е представено първото директно доказателство за валидността на контактния модел на действие на енхансерните регулаторни последователности. Показано е, че при мишия β -глобинов локус, енхансерният елемент HS2 от контролния регион на локуса (LCR) се намира в непосредствена близост до транскрибиращия се β -глобинов ген, а междинните елементи от LCR образуват бримка (№ 10 и 11).

4. Показано е съществуването на посттранскрипционен механизъм регулиращ нивата на мРНК на феталните *HBG* глобинови гени. Чрез изследване количествата на първичните транскрипти и на зрелите *HBG* и *HBB* мРНК при пациенти, носещи делецията Корфу IVS-I-5 и контролни индивиди е установено, че в присъствието на високи нива на *HBB* транскрипти, *HBG* мРНК е нестабилна и поради това само транскрипцията на *HBG* гените не е достатъчно условие за експресия на големи количества от кодираните от тях фетални γ белтъчни вериги. Тези резултати откриват възможности за нови терапевтични подходи, целящи повишаване експресията на феталните *HBG* гени, тъй като наличието на

фетален хемоглобин в кръвта облекчава симптомите на наследствените анемии (№ 4 и 7).

5. Чрез използване на РНК флуоресцентна *in situ* хибридизация е установена ролята на специфични некодиращи РНКи в процеса на рекомбинацията довеждаща до образуване на гените, кодиращи тежките вериги на антителата в миши В лимфоцити. Установено е, че антисенс транскрипцията във V областта обхваща няколко гена като е строго регулирана през време на развитието - започва при прехода от DJ_H към VDJ_H рекомбинацията и приключва едновременно с VDJ_H рекомбинацията. Резултатите дават възможност да се предположи, че антисенс транскрипцията участво в ремоделирането на V областта и подпомага V_H към DJ_H рекомбинацията (№ 9).

6. Установено е, че дългият, некодиращ антисенс транскрипт *Kcnqlot1* съдържа „заглушаващ” домен, който предизвиква потискане на транскрипцията в *Kcnql* локуса по ориентационно зависим и позиционно независим начин. Едновременно с това, заглушаващия домен е необходим за локализацията на локуса в периферията на ядрцето – компартимент, който е богат на белтъчни фактори, характерни за транскрипционно неактивен хроматин и вероятно имащи отношение към потискане на транскрипцията в локуса (№ 2).

7. Разработен е метод за изолиране на фрагменти от ДНК претърпели поправка, включващ и определяне на относителното ниво на поправката чрез количествен PCR. Чрез използването на този метод е установено, че профилът на поправката на ДНК в след увреждане с УВ светлина в областта на β-глобиновото генно струпване в мишия геном не зависи от транскрипцията, като поправката на ДНК е най-ефективна в близост до регулаторния елемент LCR (№ 15, 16 и 17).

Общото ми впечатление от статиите, с които д-р Чакалова се представя в настоящия конкурс е, че те са изработени на много високо професионално ниво, използвани са едни от най-съвременните методични подходи, като често са прилагани оригинални комбинации от методи, довеждащи до разкриване на съществени биологични зависимости. Считаю обаче, че приносите би трябвало да бъдат изведени в по-кратък и съдържателен вид. Останалата документация е оформена и подредена изрядно.

Преподавателска дейност:

Д-р Любомира Чакалова е създател на лекционния курс „Съвременни методи в клетъчната биология“, предназначен за студенти от магистърската програма „Клетъчна биология и патология“ към катедрата по Цитология, хистология и ембриология при Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“ От 2009 година тя провежда ежегодно по 20 часа лекции и 15 часа упражнения по отбелязания по-горе курс. Като ръководител на катедрата имам преки впечатления от този курс и искам да подчертая високата си оценка и тази на колегите от катедрата за преподавателската работа на д-р Чакалова, както и големият интерес на студентите към този професионално подготвен и изнасян курс.

Заключение:

Научен сътрудник д-р Любомира Чакалова се представя в настоящия конкурс с научни изследвания в добре очертана област от съвременната молекулярна биология. Научните приноси, броят и високото качество на публикуваните научни статии, изключително добрият им международен отзвук, както и демонстрираната преподавателска способност, без съмнение превишават изискванията за хабилитиране. Всичко това ми дава основание да изразя своята положителна оценка и убедено да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да присъдят на н.с. д-р Любомира Владимирова Чакалова академичното звание „Доцент“.

10.07.2012 год.

Рецензент:

/проф. дбн Румен Панков/