

# **АВТОРСКА СПРАВКА**

## **за научните приноси на д-р Христина Илиева Димитрова**

### **1. Характеристика на областта на изследванията**

През последните години рентгеноструктурният анализ се разви интензивно, на практика стана лесно достъпен за неспециалисти в областта на кристалографията и дифракционните методи и това даде възможност на все повече изследователи, работещи в различни области на науката да извличат разнообразни резултати: фазов състав, структура, размер на кристалите и т.н. Конкретната и обективна информация на структурата, молекулния строеж на съединения с различна природа, получавана чрез този метод, е основа за успешното разрешаване на такъв важен за химията, физиката, биологията и други научни области въпрос, какъвто е въпросът за установяване на структурата на веществата и връзката между структура и свойства. Кръгът от обекти, изучавани с помощта на рентгеноструктурния анализ, непрекъснато се разширява. Методът позволява да се изследват неорганични съединения, минерали, малки органични молекули, комплекси и техни производни, ДНК, белтъци и т.н. С помощта на рентгеноструктурния анализ са определени активните конформации на редица ензими и взаимодействието на белтъци с активни фармацевтични форми/вещества.

### **2. Научни приноси**

Научно-изследователската дейност на д-р Димитрова в периода след защитата на дисертацията е насочена главно към продължаване на изследвания в областта на структурната биология. Христина Димитрова има значителен опит в изследването на различни палиндромни ДНК секвенции, свързани с механизмите на клетъчна регулация, както и на такива които успешно се свързват с много лекарствени форми и биологично активни вещества. През 2018 г. успешно е защитена докторска дисертация на тема „Кристализация и структурен анализ на две палиндромни ДНК секвенции с флуоресцентни маркери“. Има шест депозирани структури в PDB базата данни (**5T4W**,

**5JU4, 5NT5, 6G5C, 8ASK и 8ASH**). Като специалистите от ИМК има широк опит в кристализацията на различни видове кристални вещества (минерали, малки органични молекули, порести структури и макромолекули - белтъци и ДНК), подбора на условия за провеждане на експеримент, разшифровката и рафинирането на монокристални данни и прахови образци. Предишни изследвания на Христина Димитрова в конкретната научна област са описани в 23 научни публикации в импактфакторни списания. Гл. ас. д-р Хр. Димитрова е участвала в национални и международни проекти свързани със кристалографската разшифровка (структурното определяне) на ДНК и белтъчни структури – **T02/14** “G4DNA” 2015-2018г. с ръководител проф. д-р Б. Щивачев, **M23/8** „Новосинтезирани мемантинови производни с потенциални превантивни ефекти срещу деменция от Алцхаймеров тип“ 2018-2020г., с ръководител д-р Радослав Чайров и **KП06-M31/1** „Съкристализация на Алцхаймер ДНК промоторни секвенции на амилоид прекурсорния (APP) ген с Тиофлавин Т и други флуоресцентни маркери“ с ръководител д-р Хр. И. Димитрова.

### **3. Обобщена информация за публикациите представени за участие в конкурс за заемане на академична длъжност „Доцент“**

#### **Научни трудове по вид**

Научни публикации, общ брой - **23**

В издания, индексирани в WoS, Scopus, ERIH+ – **20**

- Попадащи в Q1 – **7** [1, 3, 11, 15, 16, 17, 18]
- Попадащи в Q2 – **5** [ 2, 4, 5, 6, 7]
- Попадащи в Q3 – **2** [8, 9]
- Попадащи в Q4 – **6** [13, 14, 20, 21, 22, 23]
- В издания със SJR в Scopus, неотнесени към квартал – **0**
- Индексирани в WoS или Scopus, но без IF и SJR – **3** [10, 12, 19]

*\*С квадратни скоби [ ] са посочени конкретните публикации, съгласно списъка с публикации (документ 7)*

## Авторски дял в научните трудове

Водещ автор – 25%

Втори или следващ автор – 75%

От 23 научни публикации - 22 са на английски език, 1 на български,

**H- index** - 5 (без самоцитирания)

## 4. Обобщена информация за оригиналните научни приноси в публикациите представени за участие в конкурс за заемане на академична длъжност „Доцент“

- Кристалната структура на последователността 5'-GCCCACCACGGC-3' е докладвана за първи път в PDB под номер **8ASK**, при резолюция 2,96 Å. ДНК проявява конформация, която е типична за B-DNA със структурни параметри, които съвпадат точно с теоретичните стойности.

Отнася се към следните публикации №: 4

- Оптимизирани бяха условия за кристализация и съкристализация на избрани ДНК последователности от промоторната област на APP гена, както и тяхната последваща съкристализация с Тиофлавин Т и други флуоресцентни маркери и лиганди.

Отнася се към следните публикации №: 4

- Синтезиран беше 2-((4-(dimethylamino)benzylidene)amino)-3,6-dimethylbenzo[d]-thiazol -3-ium iodide (съединение **3** или мономер **XRБ** в PDB), което представлява нов хомолог на Тиофлавин Т. Взаимодействието на съединение **3** (**XRБ**) с ДНК се потвърждава чрез FID и монокристален рентгеноструктурен анализ.

Отнася се към следните публикации №: 4

- Структурата на тетрадекамерната олигонуклеотидна последователност d(CCGGGGTACCCCGG)<sub>2</sub> с **XRБ** беше решена при резолюция от 1.84 Å. Координатите и структурните фактори са депозирани в PDB базата данни под

номер **8ASH**. Взаимодействието на **XRБ** с А-DNA формата се осъществява на базата на силни хидрофобни взаимодействия

Отнася се към следните публикации №: 4

- Бяха синтезирани и структурно определени три нови монокварамида (3a–c), характеризирани с IR, NMR и рентгеноструктурен анализ и оценени за инхибиторна активност срещу дезоксирибонуклеаза I (DNase I) и ксантин оксидаза (XO) *in vitro*. Целевите съединения инхибират DNase I със стойности на IC50 под 100  $\mu$ M, като в същото време са по-мощни инхибитори на DNase I от кристал виолет, използвано като положителна контрола.

Отнася се към следните публикации №: 1, 3

- Експериментите за съкристализация на 4-халофенилборна киселина с няколко фармацевтични съединения (включително ацикловир, кофеин, нитрофуразон и пролин) произведоха няколко нови молекулни комплекса. Монокристалните анализи на новите комплекси разкриха неочаквано разнообразие във взаимодействията на мрежата от водородни връзки, които могат да бъдат произведени от –В(ОН)<sub>2</sub> мотива.

Отнася се към следните публикации №: 2

- Представни са монокристални XRD, LA-ICP-MS и циклични волтаметрични изследвания на наблюдаваното взаимодействие на протеина Лизозим и наноразмерни частици TiO<sub>2</sub> (JRC NM-101). Качеството на дифракция на монокристали на Лизозим, израстнати в присъствие и отсъствие на TiO<sub>2</sub>, е сравнимо. Рентгеноструктурният анализ разкрива, че лизозимът кристализира в пространствената група P43212 и разкрива наличието на електронна плътност, която е заета от Na<sup>+</sup> и Ti<sup>4+</sup> йони. Резултатите предполагат, че титанът се свързва успешно с ензима и че образуването на комплекс е необратимо, при леко кисели условия (pH 6,5).

Отнася се към следните публикации №: 14

- Изучена е кристалната структура на съкристалizacionни форми на олигонуклеотидните секвенции 5'-CGTGAATTCACG-3' и 5'-CGCGAATTCGCG-3' с флуоресцентните маркери DAPI, Berenil, AK3-4, AK3-9, DL72, DL89 и EtBr, използвайки синтетично получено ДНК за експериментално израстване на монокристали.

Отнася се към следните публикации №: 15

- Структурата на  $d(\text{CGTGAATTCACG})_2$ , е решена чрез монокристална рентгенова дифракция при резолюция от 2.0 Å. Посочената резолюция от 2.0 Å е най-високата резолюция, отчетена за тази структура при експеримент проведен на 130 К. Координатите и структурните фактори са депозирани в PDB базата данни под номер **5JU4**

Отнася се към следните публикации №: 15

- За първи път са израснати монокристали на ДНК (5'-CGTGAATTCACG-3'), в присъствие на DAPI и Berenil. Решена е структурата на 5'-CGTGAATTCACG-3' с флуоресцентния маркер DAPI, чрез монокристална рентгенова дифракция при резолюция от 2.2 Å в пространствена група  $P2_12_12_1$ . Координатите и структурните фактори са депозирани в PDB базата данни под номер **5T4W**.

Отнася се към следните публикации №: 15

- За първи път е отснет експеримент от кристал на  $d(\text{CGTGAATTCACG})_2$ , израснат в условия включващи флуоресцентния маркер Berenil. Структурата е отснета в същата пространствена група  $P2_12_12_1$ , както при 5T4W и 5JU4. При уточняването на структурата е открито наличието на какодилатен йон, вместо очаквания лиганд (Беренил). Координатите и структурните фактори са депозирани в PDB базата данни под номер **5NT5**.

Отнася се към следните публикации №: 15, 19

- Оптимизирани бяха кристализационните условия на хетероложно експресирания рекомбинантен протеин Ts-PCNTP. Протеинът беше експресиран и пречистен от разтворимата протеинова фракция в нативната си форма. Пречистването на rTs-PCNTP беше извършено чрез Ni афинитетна хроматография. Ts-PCNTP е първият описан нативен протеин с този аминокиселинен мотив. DLS анализът показва, че протеинът формира димерни образувания. Установени са няколко различни подходящи условия на кристализация за Ts-PCNTP. Опитите за кристализация бяха извършени, използвайки дифузионния метод на „висящата капка“.

Отнася се към следните публикации №: 22

- Изследването на генетичния полиморфизъм на капа казеина се фокусира върху корелацията между к-CN генотипите и размера на казеиновия мицел в отделни проби от мляко. Хидродинамичните радиуси ( $R_h$ ) на мицелите, при ъгъл на разсейване от 90°C, варират от 40 до 120nm. Измервания на DLS са извършени

върху 16 проби от мляко с различни CSN3 генотипове (AA / AB / BB). Беше установено, че размерът на мицелите за генотипите AA и BB не се колебае много. За разлика от това, размерът на мицелите на кравите с AB генотип варира много. Интерпретацията на данните свързва най-високите наблюдавани стойности на размера на казеиновия мицел (над 110nm) към генотип AA. Това изследване разкри за първи път корелацията между к-CN генотипите и размера на казеиновия мицел в проби от мляко. Генотип CSN3 AB, показва различни вариации на размера на мицелите. Данните от DLS потвърдиха, че съществува съответствие с генотип CSN3. Беше установено, че съдържанието на протеини и мазнини в млякото не може да бъде свързано с размера на мицелите на казеина.

Отнася се към следните публикации №: 22