

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за заемане на академичната длъжност „ДОЦЕНТ“
в професионално направление 4.3. *Биологически науки (Кристализацията и
структурен анализ на ДНК и белтъци)*
за нуждите на направление „Структурна кристалография и материалознание“
при Институт по минералогия и кристалография „Акад. Иван Костов“ (ИМК) – БАН,
обявен в „Държавен вестник“, бр. 95/ 14.11.2023 г.

Кандидат: *гл. ас. д-р Христина Илиева Димитрова, ИМК – БАН*

Рецензент: *доц. д-р Мая Георгиева Чочкова, ЮЗУ „Неофит Рилски“,
член на научното жури по Заповед №27 РД-09/10.01.2024*

В конкурса за заемане на академичната длъжност (АД) „доцент“ по професионално направление 4.3. *Биологически науки (Кристализацията и структурен анализ на ДНК и белтъци)* участва като единствен кандидат - главен асистент д-р Христина Илиева Димитрова от направление „Структурна кристалография и материалознание“ при Институт по минералогия и кристалография „Акад. Ив. Костов“ (ИМК) – БАН.

1. Кратки биографични данни за кандидата

Христина Димитрова завършва висшето си образование, ОКС „бакалавър“ в Софийски университет „Св. Климент Охридски“ през 2004 г. със специалност „Биология“. Непосредствено след това, през 2005 г. се дипломира в същото висше училище като МАГИСТЪР, по специалност „Екология и опазване на околната среда“.

През 2018 г. защитава докторска дисертация в Института по минералогия и кристалография, „Акад. Иван Костов“, Българска академия на науките на тема: „Кристализация и структурен анализ на две палиндромни ДНК секвенции с флуоресцентни маркери“ с научен ръководител проф. д-р Борис Шивачев.

От 2015 г. - 2019 г. заема последователно длъжностите в Института по минералогия и кристалография „Акад. Иван Костов“ - БАН: асистент (2015-2018), изследовател (2018-2019) и главен асистент (от 2019- досега).

В периода 2015 - 2018 г. кандидатката е специализирала в *Stanford Synchrotron Radiation Lightsource (SSRL), Калифорния, САЩ, Grant 4B60* на тема: 4G-квадроплекси - взаимодействия на лиганди.

Гл. ас. д-р Христина Димитрова е член на Българско кристалографско дружество (БКС), Европейската кристалографска асоциация (ЕСА) и на Международния съюз на кристалографистите (IUCr).

2. Общо описание на представените материали

Представеният комплект материали от д-р Христина Димитрова е в съответствие със Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН и Правилника на ИМК – БАН за заемане на АД „доцент“.

В настоящия конкурс д-р Димитрова участва с общо **23** научни труда, като за рецензиране приемам само **20** от тях, тъй като **3** бр. публикации не са индексирани и реферирани в световноизвестните бази данни *Web of Science* и/или *SCOPUS*. Въпреки че за последните са присъдени по 6 точки, то това се касае единствено за „други“ научни публикации в ПН 4.5 и ПН 4.6.

Справката за изпълнението на минималните национални изискванията, както и тези на ИМК-БАН показва, че д-р Хр. Димитрова покрива количествените показатели, като в повечето случаи дори ги надвишава. *По-подробен анализ на наукометричните показатели е представен в т.4.*

3. Обща характеристика на научната, научно-приложната и педагогическата дейност на кандидата

Научно-изследователската дейност на д-р Хр. Димитрова в периода след защитата на дисертацията ѝ е свързана главно към продължаване на изследванията в областта на структурната биология.

В материалите по конкурса гл. ас. д-р Хр. Димитрова е представила данни за участието ѝ в три национални и международни проекти, като е била и ръководител на един от тях. Участието ѝ в разработването и изпълнението на научните проекти е свързано с кристалографската разшифровка на *ДНК и белтъчни структури, на АК-/ фенолни производни на NMDA- антагонист-мемантин*, както и проучване на взаимодействието и съкристализацията на Алцхаймер ДНК промоторни секвенции на амилоид прекурсорния (APP) ген с Тиофлавин Т и др. флуоресцентни маркери.

В представените материали по конкурса липсва информация за педагогическата дейност на кандидатката за АД „доцент“.

Препоръката ми към бъдещата доц. Димитрова е натрупаните знания и опит в областта на рентгеноструктурния анализ да сподели по-нататък със студенти, като разработи курс в тази област, както и да се включи в ръководство/ консултиране на дипломанти/ докторанти.

4. Отражение на научните публикации на кандидата в българската и чуждестранната литература:

Анализът на приетите за рецензиране **20 бр.** труда в конкурса за АД „доцент“, включват публикации, които са индексирани в WoS и/или SCOPUS, а останалите 3 статии, на които не се присъждат точки, ще бъдат взети предвид при оформяне на крайната ми оценка за кандидатката.

Съгласно метриката SJR публикациите могат да бъдат групирани по следния начин: 7 статии, попадащи в първи квантил (Q1), 5 - в Q2, 2 броя в Q3 и 6 статии в Q4.

По показател „B4“ - 5 публикации са приравнени към хабилитационен труд, отговарящи на **105** точки, което надвишава изискуемия минимум от **100** точки.

Кандидатката е включила други **18** статии по показател „Г 7“, постигайки 290 точки. Редуцирането на този брой се налага от факта, че от 2018 г. *Bulgarian Chemical Communications* не се индексират в WoS (т.е. е без IF, но с SJR). Тъй като в списъка присъстват 2 статии от тази година (т.е. вместо 2 x 12 точки, се присъждат 2 x 10 точки). Допълнителната редукция от 18 точки е за сметка на 3 статии x 6 точки (за ПН 4.5 и ПН 4.6), така окончателният брой точки, постигнат по този показател е **268**, при минимални изисквани **220** точки.

По показател „Д“, свързан с цитируемостта (без автоцитати) на научните трудове на кандидатката, предоставената от нея информация включва 83 цитата, а към момента на изготвяне на настоящата рецензия по WoS & Scopus са 67 цитата.

При изискуем минимум от **50** точки, д-р Димитрова е постигнала **134** точки. Като мярка за актуалността на провежданата от д-р Хр. Димитрова научна дейност е персоналният ѝ индекс на Хирш -5, който е определен по SCOPUS

Част от изследванията на гл. ас. д-р Христина Димитрова са популяризирани сред научната общност и под формата на 15 участия в международни и национални научни форуми.

На "VIIth National Crystallographic Symposium NCS2018" с международно участие, тя печели награда за най-добър постер на тема „Crystallization and crystal structure of lysozyme with nanosised titanium oxide“, София, България (03 - 05 Октомври 2018).

5. Основни научни и/или научно-приложни приноси

Основни научни приноси на д-р Христина Димитрова се свеждат до установяване на нови научни факти върху изследването на разнообразни палиндромни ДНК секвенции, свързани с механизмите на клетъчна регулация. Тематика върху изучаване на кристалната структура на ДНК посредством рентгенодифракционни данни, получени от съкристализирани флуоресцентни лиганди с ДНК образци, е продължение на дисертационния труд на кандидатката.

За първи път е определяна кристалната структура на последователността 5'-GCCACCACGGC-3' (в PDB базата данни, под номер **8ASK**), при резолюция 2,96 Å. Установената конформацията на ДНК е типична за В-конформерната форма, чиито структурни параметри съвпадат точно с теоретичните стойности [публ. № 4].

Важен момент в изследванията на д-р Димитрова е получаването на нов аналог на тиофлавин Т (**ThT**): 2-((4-(диметиламино)бензилиден)амино)-3,6-диметилбензо[d]тиазол-3-иев йодид (мономер **XRБ** в PDB). Взаимодействието на съединение **XRБ** с ДНК се потвърждава чрез Флуоресцентно интеркалационно заместване (FID) и монокристален рентгеноструктурен анализ [публ. № 4].

Оптимизирани са условия за кристализация и съкристализация на избрани ДНК последователности от промоторната област на гена за амилоид прекурсорния протеин (APP) при болестта на Алцхаймер, както и тяхната последваща съкристализация с **ThT** и с **XRБ**. Кристалографска разшифровка на двете ДНК последователности: 5'-GCCACCACGGC-3' (PDB **8ASK**) и d(CCGGGGTACCCCGG)₂ (PDB **8ASH**) в присъствието на **ThT** и **XRБ** са решени по метода на молекулярното заместване.

Получените структурни данни на тетрадекамерната олигонуклеотидна последователност d(CCGGGGTACCCCGG)₂ с **XRБ** са отчетни при резолюция от 1.84 Å. Координатите и структурните фактори са депозираны в PDB базата данни под номер **8ASH**. Взаимодействието на **XRБ** с А-DNA формата се осъществява на базата на силни хидрофобни взаимодействия [публ. № 4].

Друг съществен принос на кандидата е рентгеноструктурен анализ на новосинтезирани скварамиди като потенциални *in vitro* инхибитори спрямо дезоксирибонуклеаза I (DNase I). Показано е, че целевите съединения инхибират DNase I със стойности на IC₅₀ под 100 μM, като се оказват по-мощни инхибитори дори от кристал виолет, използван като положителна контрола [публ. № 1, 3].

Оптимизирани са кристализационните условия на хетероложно експресирания рекомбинантен протеин от *Trichinella spiralis* (rTs-PCNTP). Чрез дифузионния метод на „висящата капка“ са установени различни условия за неговата кристализация. Металопротеинът (rTs-PCNTP), завършващ с полихистидинов домейн е експесиран и пречистен чрез Ni - афинитетна хроматография от разтворимата протеинова фракция. DLS - анализът показва, че протеинът формира димерни структури [публ. № 22].

Интересен е приносът за сравнителния DLS - анализ на размера на казеиновия мицел в проба от краве мляко като функция на *капа*-казеиновия (CSN3) генетичен полиморфизъм на породата - *Българско родопско говедо* (генотип (AA/ AB/ BB)). За първи път е разкрита корелацията между *κ*-CN генотипите и размера на казеиновия мицел в проби от мляко, което би могло да бъде изключително ценно, с оглед подобряване на технологичните свойства на млякото [публ. № 19].

В допълнение, протеиновата база данни (PDB) е обогатена с координатите и структурните фактори на модифицирани лекарствени средства и на биологично активни вещества.

Получени са нови молекулни комплекси при съкристализация на 4-халогено заместени фенилборни киселини с ацикловир, кофеин, нитрофуразон и пролин. Монокристалните анализи на комплексите разкриват разнообразие във взаимодействията на мрежата от водородни връзки, които могат да бъдат получени от -B(OH)₂ остатъка [публ. № 2].

Изследвано е взаимодействието на лизозим с наночастици TiO₂ чрез XRD, LA-ICP-MS и циклична волтаметрия. Рентгеноструктурният анализ разкрива, че лизозимът кристализира в пространствената група P43212. Установено е, че Ti⁴⁺ се свързва успешно с ензима и че образуването на комплекс е необратимо при pH 6,5 [публ. №14].

6. Критични бележки на рецензента по представените трудове, вкл. и по литературната осведоменост на кандидата.

Нямам критични забележки по представените трудове в конкурса, включително и по литературната осведоменост на кандидата.

В представените материали не открих план за бъдеща научно-изследователска работа на кандидатката.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

След обстойното запознаване с представените в конкурса материали и научни постижения на кандидатката, нямам никакви съмнения относно личния принос на гл. ас. д-р Димитрова към получените резултати. Считам, че тя се е изградила като висококвалифициран специалист в нейната област „Структурна кристалография и материалознание“ и убедено давам своята положителна оценка.

Препоръчвам на почитаемите членове на *Научния съвет на Института по минералогия и кристалография „Акад. Иван Костов“ (ИМК) – БАН* да гласуват заемането на академичната длъжност „ДОЦЕНТ“ от д-р *Христина Илиева Димитрова* в професионално направление **4.3. Биологически науки (Кристализацията и структурен анализ на ДНК и белтъци)**.

Дата
25.03.2024г.

Рецензент:

доц. д-р Мая Георгиева Чочкова/