

## С Т А Н О В И Щ Е

По конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент” обявен в ДВ бр.52 от 18.06.2024 г. по професионално направление 4.3. „Биологически науки” специалност „Молекулярна биология” за нуждите на секция ”Регулация на генната активност” към Институт по молекулярна биология”, БАН

От проф. д.б.н. Диана Христова Петкова  
Институт по биофизика и биомедицинско инженерство-БАН

На обявения конкурс за академичната длъжност „доцент“ документи е подал само един кандидат, който е допуснат до конкурса, а именно гл.асистент д-р Елена Божидарова Кръчмарова. Според приложената справка кандидатът надвишава минималните изисквания на ЗРАС необходими за академичната длъжност доцент, както и на Правилника за неговото приложение в БАН и Института по молекулярна биология. От обобщената справка се вижда, че при необходим минимум за доцент от 400 точки тя събира 733.9 т.

Гл.асистент д-р Елена Кръчмарова има над 14 год. научен стаж в Института по молекулярна биология към БАН. През 2018 г. получава научната степен „доктор” по професионално направление: 4.3. Биологически науки, Молекулярна биология, в Института по молекулярна биология, БАН . Дисертацията ѝ е получила награда от Съюза на учените в България с диплом от конкурса за високи научни постижения, направление „Научни постижения в защитени докторски дисертации от учени до 35-годишна възраст“. През 2019 г. е удостоена с награда „Еврика“ за постижения в науката за 2018 г. , а през 2020 г. получава награда „Еврика“ за млад изобретател., с което е единствения двукратен носител на награди „Еврика“. От 2010 г. постъпва на работа в Института по молекулярна биология като биолог .

От 2018г. е гл. асистент в същия институт.. През периода 2020 г. до 2024 г. е публикувала 16 статии в международни списания с ИФ. До сега публикуваните от нея статии са цитирани 91 пъти в световната научна литература. Част от научните постижения са регистрирани като един патент в България и един европейски патент. Участвала е в редица международни и български научни форуми. През 2023 г. е поканен лектор на конгреса на ФЕБС , който се е състоял в

г. Тур , Франция. Ръководител е на 2 научни договора и участник в 11 към Фонд научни изследвания и други научни организации. Била е член на международни договори – с Германия и Франция. Всичко това говори за активната научна дейност на кандидатката и значителните научни постижения. Кандидатката е участвала в редица курсове свързани с тематиката на нейната научна работа , което се отразило благоприятно върху нейното израстване като изследовател.

;

Научните постижения на гл.асистент Елена Кръчмарова могат да се систематизират основно в 3 направления:

**1. Изследване на молекулните механизми на действие на белтъците ORF6 и Nsp13 на вируса SARS-CoV-2 в инфектираните клетки. Подходи за овладяване на цитокиновата буря**

За да се изяснят молекулните механизми на блокирането на имунния отговор чрез интерфероновите сигнални пътища е изследван молекулния механизъм на взаимодействие на два белтъка на вируса SARS-CoV-2 – ORF6 и хеликаза Nsp13 чрез компютърни симулации и експериментални изследвания. Механизмът на токсичността на белтъка ORF6 – най-токсичния белтък на вируса е изследван чрез създаден 3D модел и чрез молекулно динамични симулации. Чрез този модел е изследван и механизма на взаимодействие с инфектираните клетки, който е потвърден експериментално. Така е доказано, че белтъка взаимодейства с един от основните участъци в транспортна РНК и го имобилизира върху различни цитоплазмени мембрани и по този механизъм инхибира имунния отговор на клетката. Тези изследвания за пръв път изясняват един от механизмите за нестабилност на генома дължащ се на белтъка ORF6.

В своите изследвания авторката доказва , че hIFN $\gamma$  възстановява нормалното функциониране на интерфероновите пътища. За пръв път е съобщен в литературата инхибитор на ORF6. Тези изследвания могат да послужат като основа за създаване на терапевтици за лечение на COVID-19.

Изяснена е структурата, физикохимичното поведение и биодинамиката на двата джоба на хеликаза NSP13, които могат да се свързват с различни инхибитори и е доказано, че най-активно към тях се свързва активната съставка на Retonavir, който се използва за лечение на HIV и хепатит С, а напоследък и за лечение на COVID-19.

Тъй като тежката форма на развитие на COVID-19 е свързана с развитие на цитокинова буря са проведени изследвания за намиране на

инхибитори на този процес. Изследвани са механизмите на свързване на hIFN $\gamma$  със специфичния му рецептор hIFNGR1 и образуването на комплекс . Доказана е ключовата роля на хепарин сулфата и протеогликаните му при сигналните трансдукционни пътища стимулирани от hIFN $\gamma$

Изследвани са механизмите на взаимодействие на hIFN $\gamma$  с хепарин и са доказани нови пътища за инхибиторното му действие при процесите на цитокиновата буря .и е установено, че това действие се основава главно от позициите на сулфатните групи.

Така са доказани нови факти за противовъзпалителното действие на хепарина и значението му за подтискане на цитокиновата буря.

## **2.Изследване на фактори, влияещи върху биологичната активност на човешкия гама-интерферон (hIFN $\gamma$ ) и продукцията му като рекомбинантен белтък.**

Изяснена е ролята на двата центъра на гликозилиране за стабилността на интерферона. Чрез създаване на моделни структури на гликозилирани хомодимери на дивия тип белтък е доказано стабилизиращото влияние на гликозилирането върху hIFN $\gamma$ , което се осъществява чрез два различни механизма основаващи се на частична хидролиза на определени участъци на молекулата, което води до генериране на скъсени форми на цитокина с висока биологична активност.

За пръв път в литературата са публикувани моделни структури на гликозилирани хомодимери на дивия тип hIFN $\gamma$  в цялата си дължина, а и те са едни от малкото симулации на гликопротеини описани до сега в литературата. Въз основа на това са изяснени причините за протеолитичната резистентност на N- крайния FLAG –пептид. Доказано е, че протеолитичната устойчивост на този пептид се дължи на взаимодействието му с цялата глобула на интерферона.

При провеждане на експресия на интерферона в E.coli с цел получаване на мутантни форми се оказва, че се получават неактивни белтъци, които агрегират във включени телца. При изследване състава на тези телца е установено, че те освен белтъка съдържат и нуклеинови киселини и най-вероятно цели рибозоми, които стимулират агрегацията на белтъка, което води до неговата деактивация. За да се предотврати този процес са направени стъпки за получаване на белтъка в цитозолната фракция на клетката , което е довело до получаване на високо пречистен , стабилен с висока биологичната активност белтък

Този метод може да се използва за съхранение в активна форма и на други видове белтъци.

### **3.Термодинамика на взаимодействие на йонни течности с транспортния белтък серумен албумин**

Чрез термодинамичен подход са определени афинитета, енталпията и ентропията на свързване на говежди серумен албумин с йонни течности базирани на ибoproфен, които се характеризират с фармако кинетичен профил близки до ибoproфена. Доказано е ,че те са добри доставчици и стабилизатори на ибoproфена.

Синтезирани са и характеризирани йонни течности на основата на силициева киселина. Изследвана е тяхната цитотоксичност и е доказано е, че те проявяват ниска токсичност към човешки фибробласти и кератиноцити и инхибират цитокинина Те имат по-висок афинитет към BSA., в сравнение със салициловата киселина. Може да се преположи , че ще бъдат по-ефективни при лечение на хронични кожни заболявания поради по-ефективното доставяне на медикаменти и по-продължителното им освобождаване.

Изследван е и афинитета на свързване на противовъзпалителния препарат напроксен към BSA при модификацията му в естерни соли. Резултатите от тези изследвания могат да се използват за разработване на йонни течности с успешно приложение във фармацевцията.

От регистрираните патенти може да се направи заключение, че научните разработки на гл.асистент Елена Кръчмарова могат да намерят приложение , както в биотехнологията така и при лечение на някои нелечими до сега патологии.

Всичко казано до тук е индикация за това, че гл.асистент д-р Елена Кръчмарова има ясно определена научна област, която развива успешно имайки предвид броя публикации в реномирани международни списания. Цитиранията на публикациите ѝ в международната база данни говорят за големия интерес на световната научна общественост към получените резултати.

#### **Заключение:**

Гл.асистент д-р Елена Кръчмарова е насочила своите научни изследвания в една много важна научна област – изследване на

механизмите на инхибиране и развитието на COVID-19 , изследване механизмите и факторите за инхибиране на цитокиновата буря, както и проучване на действието на различни йонни течности аналози на някои лекарствени препарати с цел приложението им за създаване на по-ефективни фармацевтични форми.. Цялата ѝ научна дейност надвишава изискванията на ЗРАС на РБългария, както и препоръките на БАН и Института по молекулярна биология за заемане на академичната длъжност „доцент”, поради което убедено препоръчвам на уважаемото научно жури и НС на Института по молекулярна биология избора на гл.асистент д-р Елена Кръчмарова за академичната длъжност „ доцент” по професионално направление 4.3. „ Биологически науки” специалност „ Молекулярна биология” .