



## СТАНОВИЩЕ

**Относно:** Присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в професионално направление 4.3 Биологически науки, научна специалност „Молекулярна биология“ на задочен докторант Елица Христова Ботева, ИМБ, БАН

**Тема на дисертационния труд:**

„ДНК дегликираща активност на гликолитичния ензим фосфоглюкозоизомераза“

**Научен ръководител:** Проф. Румяна Миронова

от

**Проф. Милена Георгиева Василева, дб**

*Лаборатория по Молекулярна генетика, епигенетика и дълголетие*

*Институт по Молекулярна биология „Акад. Р. Цанев“*

*Българска Академия на Науките*

Настоящото становище е изготвено във връзка със защита на дисертационния труд на Елица Христова Ботева за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на основание Заповед № 111-ОБ/28.06.2024 год. на Директора на Института по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“, БАН и решение на първото заседание на научното жури, проведено на 10.07.2024 год.

Съдържанието на труда изцяло е съобразено с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и вътрешния правилник на ИМБ-БАН за неговото прилагане.

### **КРАТКА БИОГРАФИЧНА СПРАВКА ЗА ДОКТОРАНТА**

Елица Ботева е изследовател с опит в областта на молекулярната биология. През 2016 г. започва докторантура по научна специалност „Молекулярна биология“ в Института по молекулярна биология „Румен Цанев“ при Българска Академия на Науките (ИМБ-БАН), където и в момента работи като асистент. Завършва магистърска степен по генетика през 2011 г. и бакалавърска степен по молекулярна биология през 2006 г. в Биологически факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

Професионалната ѝ кариера включва опит в различни институти и научни центрове, като Институт по молекулярна биология „Румен Цанев“ (БАН), Институт по електрохимия и онкология към фондация „Хасуми“ в Токио, Япония, и Национална референтна лаборатория за HIV/AIDS в НИЦПБ. Участвала е и в международни

обучения, включително в Каролински институт в Швеция и Университета Утрехт в Холандия.

Елица има опит с разнообразни молекулярно-биологични техники, включително клетъчни култури, електрофоретични и имунологични методи, PCR, хроматографски и маспектрометрични техники.

### **АКТУАЛНОСТ НА ТЕМАТА**

Темата на дисертацията: „ДНК дегликираща активност на гликолитичния ензим фосфоглюкозоизомераза“, засяга изключително актуален научен въпрос, свързан с посттранслационните модификации, каквато е гликирането, и неговите последици върху биомолекулите, включително и върху ДНК. Натрупаните експериментални данни показват, че гликирането на ДНК води до сериозни мутагенни и канцерогенни ефекти, което налага търсенето на ефективни механизми за дегликиране. Изследването на фосфоглюкозоизомеразата като потенциален ензим с ДНК-дегликазна активност представлява иновативен подход, с който докторантката допринася към разширяването на познанията за молекулните механизми на ДНК поправка.

### **ОЦЕНКА НА ПОЗНАВАНЕТО НА ПРОБЛЕМА И ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР**

Оценката на познаването на проблема и литературния обзор показва задълбочено разбиране на химичната същност на процеса на гликиране, известен също като реакцията на Майяр. В обзора подробно се разглеждат етапите на гликиране, участващите захари и биологичната значимост на крайните продукти. Основен фокус е поставен върху гликирането на ДНК и неговите последици за клетъчната стабилност, като се разглеждат физиологичните ефекти и потенциала на гликираните нуклеотиди като диагностични маркери. Обзорът подчертава значимостта на изследванията, които разкриват сложността на клетъчните взаимодействия и необходимостта от нови подходи за клетъчна регулация.

### **ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

Дисертационният труд на Елица Ботева е структуриран в съответствие с традиционния научен формат, включващ следните раздели: литературен обзор, цели и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане на резултатите, изводи, приноси, научни публикации, научни форуми и литература. Общият обем на дисертацията е 177 страници, съдържащи 3 таблици, 55 фигури и 287 литературни източника, отразяващи актуалността на проблема. Детайлната структура на труда включва: въведение, литературен обзор (41 страници), цели и задачи (1 страница), материали и методи (26 страници), резултати и обсъждане (90 страници), заключение (1 страница), изводи и приноси (1 страница), както и приложения с информация за публикации и участия в научни форуми (4 публикации с импакт фактор, 1 без ИФ и 1 глава от книга; 10 участия в научни форуми – 2 страници). Всички представени материали, включително авторефератът, отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ).

Представено е задълбочено изследване, насочено към идентифициране и охарактеризиране на дегликиращата активност в *Escherichia coli*, отговорна за

отстраняването на фруктозо-6-фосфатни остатъци в ДНК. Основната цел се реализира чрез поредица от стриктно формулирани задачи, включващи ензимологично и кинетично охарактеризиране на ензима фосфоглюкозоизомераза (PGI). Изследването използва интердисциплинарен подход, включващ аналитични, биохимични, имунологични и молекулярнобиологични методи. Резултатите доказват нова дегликираща функция на PGI и предполагат ролята ѝ в ДНК репаративни процеси, отваряйки нови хоризонти в биохимичните изследвания на многофункционалността на ензимите.

Докторантката демонстрира висока научна компетентност и умение да работи с комплексни методи в молекулярната биология. Тя използва широк спектър от тях – от електрофореза и хроматографски техники до съвременни биоинформатични подходи, като молекулно моделиране и докинг. Това дава възможност за установяването на непозната до този момент ДНК-дегликазна активност на ензима фосфоглюкозоизомераза, което е и част от научните приноси на докторанта.

### **ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

Основните научни приноси на дисертационния труд на Елица Ботева включват:

- Откриване на нова ДНК-дегликазна активност на гликолитичния ензим фосфоглюкозоизомераза.
- Идентифициране на аматорназната активност на този ензим, което разкрива потенциални терапевтични възможности за възстановяване на гликирани ДНК молекули.
- Извършване на първата молекулно-динамична симулация на взаимодействието между ензима фосфоглюкозоизомераза и гликирана ДНК.
- Откриване на ядрена локализация на две изоформи на човешката фосфоглюкозоизомераза, което разширява разбирането за нейното участие в клетъчните процеси.

### **ПУБЛИКАЦИИ И ПРЕДСТАВЯНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ**

Резултатите от дисертационния труд са представени в 6 научни статии, от които 4 са индексирани в Web of Science, като една е в първи квартал и три – в трети. В четири от всички публикации Елица е първи автор. Това демонстрира добро ниво на научния принос на докторанта. Освен това, резултатите са представени на 10 национални и международни научни конференции, което показва активна научна комуникация и взаимодействие с международната научна общност.

Общият брой точки от задължителния минимум (30 точки) съгласно Правилника на ИМБ-БАН за приложение на ЗРАСРБ в БАН, постигнати в резултат на научната работа на докторанта, са 85 точки. Те са описани в предоставените документи и са отражение на добре структурирана научно-изследователска работа. Видимо е, че многократно надминават изискуемия минимум и са гаранция за подготвеността на докторанта за самостоятелна научна работа.

### **СЪДЪРЖАНИЕ И КАЧЕСТВА НА АВТОРЕФЕРАТА**

Авторефератът е добре структуриран и в съкратен вид отразява съдържанието на дисертационния труд. В рамките на 40 страници ясно са представени целите и задачите на изследването, използваните методи, както и резултатите и тяхната дискусия. Подчертани са новостите в проведените изследвания, направените изводи и приносите на дисертацията. Включени са и библиографските данни на шестте публикации, базирани на материала от дисертацията, както и научните форуми, на които са представени резултатите от изследванията.

### **ПРЕПОРЪКИ**

Дисертационният труд на Елица Ботева е впечатляващ с детайлното биохимично, молекулярно-биологично и биоинформатично изследване, което докторантът е извършил по време на докторантурата си. Написан е на добър академичен език, структуриран е логично, прегледно и е унагледен много добре. На някои места могат да се направят терминологични корекции, но те не влияят на цялостното качество на труда. Въпросите, които възникнаха в мен към научно-изследователската работа на Елица, бяха заделени по време на вътрешната защита и бяха отговорени и защитени от докторанта много адекватно и успешно.

Именно заради гореизложените доводи горещо препоръчвам на Елица Ботева да продължи и разшири научната си дейност чрез участие в международни проекти, фокусиране върху публикации в престижни списания и допълнителни обучения по биоинформатика. Също така, активно участие в конференции и развиване на интердисциплинарни подходи биха допринесли за по-дълбоко разбиране и прилагане на нейните научни изследвания в практиката.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

След внимателен преглед на дисертационния труд и съответстващите го публикации, потвърждавам, че те отговарят на всички изисквания за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в професионално направление **4.3 Биологически науки (Молекулярна биология)** съгласно критериите на ЗРАСРБ, БАН и Правилника за неговото прилагане в ИМБ-БАН за придобиване на **ОНС „Доктор“**. Научните и научноприложни приноси, описани от кандидата, са съществени, оригинални и с потенциал за бъдещи разработки. Затова **препоръчвам** на уважаемото Научно жури да присъди на Елица Ботева образователната и научна степен „Доктор“, в професионално направление **4.3. Биологически науки, научна специалност Молекулярна биология**.

25. 09. 2024

гр. София

Изготвил становището: \_\_\_\_\_

*/Проф. Милена Георгиева, дб, ИМБ- БАН/*