

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за заемане на академичната длъжност ПРОФЕСОР по специалността “Генетика” шифър 01.06.06 съгласно обявата в ДВ № 62 от 12.08.2011 за нуждите на секция “Молекулярна генетика” на Институт по физиология на растенията и генетика - БАН, с кандидат: доктор Елена Иванова Георгиева, доцент в Институт по физиология на растенията и генетика, БАН

Рецензент: професор Бойка Аначкова, дбн, от Институт по молекулярна биология, БАН

За участие в конкурса за професор по Генетика обявен за нуждите на Института по физиология на растенията и генетика е подала документи единствено кандидатката доктор Елена Иванова Георгиева, доцент в същия институт.

Биографични данни. Доцент Елена Георгиева е родена през 1947 г. Завършила е висшето си образование в Биологическия факултет на Софийския университет по специалността биохимия и микробиология през 1972 г. През 1982 г. придобива научната степен Доктор в Институт по молекулярна биология на БАН, с дисертация на тема „Изследвания върху белтъчния състав на хроматинови фракции получени чрез нуклеазно разграждане”. Работила е в Институт по микробиология на БАН, Институт по молекулярна биология на БАН и от 1983 г. до сега работи в Институт по генетика на БАН, секция „Молекулярна генетика”. Придобива научното звание старши научен сътрудник II степен през 1991 г. (сега - научната длъжност доцент). Работила е като гостуващ учен в САЩ, Унгария и Австрия и професор в Испания.

Административна дейност. Доцент Георгиева има дългогодишен административен опит. Завеждала е секция в Института по генетика – от 1993 до 2004 г. и е заемала длъжността заместник директор на същия институт – от 2003 до 2007 г.

Наукометрични данни. Общият брой публикации на доцент Георгиева е 53, като техния общ импакт фактор е 93.785. Трудовете на доцент Георгиева по данни на Science Citation Index на ISI Thomson Reuters са цитирани 405 пъти. В конкурса, съгласно ЗРАСРБ тя се представя с публикациите си след придобиване на доцентурата.

През този период тя е автор на 34 публикации, от които половината, 17 на брой, са отпечатани в специализиран научни списания с импакт фактор. Общият импакт фактор на тези публикации е 80.097. Средният импакт фактор на тези статии е 4.7. Този показател е индикатор за високото качество на научната продукция на кандидатката през този период. Друг важен показател е средната скорост на публикуване през периода, който при доцент Георгиева е 1.7 публикации за година. Всичко това говори за високия научен потенциал на доцент Георгиева, който е едно от най-важните условия за заемането на длъжността Професор в БАН.

Проекти. Доцент Георгиева е била ръководител на 4 национални проекта, 1 международен по програма Copernicus на ЕС и 2 международни междуинститутски проекта. Участвала е още в 1 международен по програма COST и 7 национални проекти. Ръководството на научно-изследователски проекти е изключително важен показател за възможностите на Георгиева за осигуряване на необходимите средства за успешната работа на колектива, който ръководи.

Учебна дейност. Била е ръководител на двама успешно защитили докторанти и на трима дипломанти. Един семестър е преподавала на докторанти в Университета на Валенция, Испания и три семестъра е водила упражнения в Софийския университет.

Експертна дейност. Била е член на Специализирания научен съвет на ВАК по генетика, член на Научния съвет на Института па Генетика, член на 3 научно експертни комисии на НФ „Научни изследвания” и на няколко други експертни комисии към министерства в България, на научния съвет на Университета на Валенция, Испания, и на програмен комитет по 7-ма рамкова програма на ЕС. Била е рецензент по докторантури и хабилитации.

Научни приноси. От 34-те труда, с които доцент Елена Георгиева се представя в конкурса, 1 публикация представлява научен обзор и 1 - научно популярна статия. Останалите представляват експериментални научни статии. От тях 22 са публикувани в списания, а 10 са доклади от научни конференции, публикувани в пълен текст. Трудовете на доцент Георгиева са изработени на модерно и високо технологично ниво. Публикувала е в престижни специализирани научни списания като Journal of Biological Chemistry, Biochemistry, Cellular and Molecular Life Sciences, FEBS letters, BBRC, Analytical Biochemistry, The Plant Cell, Planta и други, които говорят за високото качество на научната продукция на Елена Георгиева.

Научните приноси на кандидатката са в няколко направления и могат да бъдат обобщени по следния начин. Това са: изследване на пост-транслационното ацетилиране на хистоните на хроматина; молекулярно-генетични изследвания на тумор супресорни гени и прото-онкогени; и прилагане на молекулярно-генетични и биотехнологични методи за селекция и култивиране на растения.

Към първото направление принадлежат 10 много силни публикации в областта на епигенетиката (трудовете номери 1, 2, 3, 4, 7, 9, 10, 12, 14, и 17). Известно е, че динамичното равновесие на ацетилирането на белтъците се поддържа от две ензимни активности – ацетилиране и деацетилиране. За първи път са изследвани в растения двете ензимни активности, които определят ацетилирането на хистоните – хистон ацетилтрансфераза (ХАТ) и хистон деацетилаза (ХД). Изследванията са проведени върху меристемни клетки и зародиши на *Zea mays*. Идентифицирани са и са анализирани 2 ядрени ХАТ – А1 и А2, една цитоплазматична ХАТ – В и ядрените ХД – HD1-А, HD1-В и HD2. Изследвана е субстратната специфичност на тези ензими и техните промени по време на ембрионалното развитие. Направен е извода, че регулирането на субстратната специфичност на HD1-А е в резултат на обратимо постсинтетично модифициране на ензима чрез фосфорилиране. Изследвана е локализацията ХАТ и ХД в различни субядрени фракции – хроматин, разтворима ядрена фракция и ядрен мтрикс по време на покълването на царевичните зародиши. Намерените промени в локализацията предполагат, че участието на тези ензими в различни ядрени процеси частично може да се регулира и чрез свързването им с различни субядрени компоненти. По-късно изследванията са задълбочени чрез изследване на ацетилирането на хистон H3 от рекомбинантната ХАТ – rGcn5p. Установено е, че ензима полиацетилира в определен ред лизин14, лизин9, лизин18 и лизин23 в N- края на H3, когато последния е в свободно състояние и моноацетилира H3 в лизин14, когато хистона е организиран в нуклеозоми и нуклеозомни нишки. Направен е важния извод, че структурата на N- края на H3 и достъпността на местата за ацетилиране се променят при структурирането на H3 в нуклеозоми и нуклеозомни нишки, което може да доведе до функционални промени в хроматина. В процеса на тези изследвания е направен и един методичен принос. Установено е, че изоформите на хистоните H3 и H4 с по-висока степен на ацетилиране имат по-голяма електрофоретична подвижност. Този факт улеснява детекцията на ацетилираните форми и може да бъде използван за анализ на свърхацетилирани хистони.

След навлизането на техниката хроматинова имунопреципитация (CHIP), която позволява изследването на ацетилирането на H3 и H4 в определени участъци в генома, доцент Георгиева си поставя задачата да изследва ацетилирането на гена SUC2 в *Saccharomyces cerevisiae* в условия на репресия и активиране на гена. Установен е градиент на ацетилирането на H3 в промоторната област на гена и е намерено, че транскрипционната активност на SUC2 е по-скоро свързана със степента на ацетилиране на H3, отколкото на H4. Изследвано е и ацетилирането на хроматина по време на активирането на представители на най-ранните гени, което става непосредствено след стимулирането им. Намерено е, че при регенерация на черен дроб на плъх гена MAT2A се активира при прехода на клетките от G0 към G1 и това се съпровожда от свързване на хистон модифициращи ензими към промотора на гена. Изследван е и друг ген от групата на най-ранните гени – Egr1. Установено е, че състоянието на ацетилирането на хистоните има съществено значение за активирането на този ген след стимулирането на експресията му с фоболови естери.

Към второто направление - молекулярно-генетични изследвания на тумор-супресорни гени и прото-онкогени се отнасят публикации номера 11, 13, 27, 15, 16, 18, 19, 25, 28, 30, 31, 32, 5, 6 и 33. Изследванията са проведени върху пациенти страдащи от Балканска ендемична нефропатия (БЕН), рак на дебелото черво и рак на млечната жлеза. Изследвани са 90 добре дефинирани български пациенти с БЕН за мутации в тумор-супресорния ген p53 и в 10% от кръвните проби са намерени мутации в гена. Три от мутациите са нови и са депозириани в международна база данни. Получените резултати са важни, защото подкрепят хипотезата, че мутациите в p53 вероятно са включени в генетичните пътища на възникването на БЕН. При рак на дебелото черво, 23 български пациента са изследвани за мутационния статус на K-ras, B-raf и p53 гените. Мутации в p53 са намерени само в 26% от болните, и е изказана хипотезата, че този относително нисък процент е индикация за различия в индуцирането на този вид рак в България. Три от доказаните мутации в p53 са нови и са били депозириани в международна база данни. Доцент Георгиева е автор и на пионерни молекулярно генетични изследвания върху рак на млечната жлеза в български пациенти. Целта на изследванията ѝ е била да установи дали съществува функционална връзка между мутационните честоти на гените p53, BRCA1, ATM, PIK3CA и HER2 и клиничното състояние на пациентите. Изследването е направено в сравнително голяма група от пациенти (145) с рак на млечната жлеза с техниката на PCR-SSCP-секвениране на ДНК. Намерено е, че най-агресивен канцерогенетичен процес и ниска преживяемост се

установява при болните с мутации в p53. Освен това, е намерен специфичен мутационен профил в българската популация от болни. Тези резултати могат да бъдат използвани за генетично консултиране и диагностика и за известно време такава е била провеждана. В хода на тези изследвания е постигнат и методичен принос. На базата на 248 пациенти с трите изследвани от Георгиева болести е установено, че различни ДНК проби с идентичен аномален SSCP (simple sequence length polymorphism) профил показват идентични нуклеотидни промени след секвениране при тумор-супресорните гени p53 и ATM. Това откритие, което би редуцирало пробите за секвениране може да бъде приложено за рутинно изследване на голям брой пациенти.

Друго важно постижение в това направление е направения скрининг на протоонкогени и тумор-супресорни гени по време на клетъчния цикъл при покълването на зародиши на *Zea mays*. Резултатите показват наличието в растенията на хомолози на характерните за гръбначните животни гени p-тус, c-fos, c-jun и p53. Установено е, че тези белтъци варират по време на покълването и са включени в регулацията на генната експресия и растежа на растителните клетки.

Към третото основно направление на научната дейност на доцент Георгиева - прилагане на молекулярно-генетични и биотехнологични методи за селекция и култивиране на растения се отнасят публикации номерата 23, 24, 20, 21, 22 и 29. По това направление е постигнато следното. Потърсени са полиморфни ДНК области при линии пипер, устойчиви на икономически важни болести и притежаващи ценни хранителни качества, посредством микросателитни ДНК маркери, които да послужат за идентификация и/или асоциирането им с устойчивостта. Изучено е разпределението на (AAT)_n повторена последователност и е намерено, че този повтор може да служи като маркер за селекция, но полиморфните разлики не могат да се свържат с резистентността.

В поднаправлението прилагане на биотехнологични методи за култивиране на растения доцент Георгиева изследва факторите, повлияващи андрогенеза в антерни култури от домати, люцерна, пипер и пшеница. Разработени са и *in vitro* техники за микроразмножаване, адаптация и култивиране на важни лекарствени растения като арника, златен корен и пирински чай, които в естествени условия се размножават изключително бавно. Намерени са условия за тяхното по-бързо *in vitro* размножаване и адаптиране на експлантите, които съхраняват всички лечебни качества на естествено растящите билки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудовете на доцент Георгиева са посветени на важни и модерни научни проблеми и представляват научен принос в областта както на растителната, така и на медицинската молекулярна генетика и набиращата скорост нова наука епигенетика. Считам, че доцент Георгиева е един от водещите молекулярни генетици у нас и научната ѝ продукция и биография напълно отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България и правилника на Института по физиология на растенията и генетика на БАН за званието “Професор”. Всичко това ми дава основание убедено да препоръчам на уважаемото Жури да присъди на доцент Елена Иванова Георгиева научната длъжност “Професор”.

15.11.2011

/Б. Аначкова/