



СТАНОВИЩЕ

върху материалите за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“, обявен в ДВ, бр. 104/10.12.2024 г. за нуждите на секция „Молекулярна биология на кл. цикъл“ на ИМБ „Акад. Р. Цанев“.

Единствен кандидат за участие в конкурса е д-р Емил Дамянов Първанов

Изготвил становището: доц. д-р Анастас Господинов, Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“, БАН

I. Кратки биографични данни за кандидата

Д-р Емил Първанов е завършил магистърска степен по молекулярна биология в Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“. Докторската си степен придобива през 2006 г. в Университета в Берн, Швейцария, със специализация в областта на генетиката на дрожди. Научната му кариера включва постдокторантски и изследователски позиции в престижни международни институции, сред които Джаксън лаборатория (САЩ), Мазариков университет (Чехия) и Институтът по молекулярна генетика към Чешката академия на науките. Работил е и в Медицински университет Варна. От 2024 г. е асистент в Института по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“ – БАН. Научната му дейност обхваща теми, които се разделят тематично както следва: 1. Картографиране на рекомбинационните явления по дължината на миши хромозоми. 2. Разкриване на транс-действащите фактори определящи разположението и активността на отделните горещи точки на рекомбинация при мейоза. 3. Определяне на механизма на действие на Prdm9. 4. Анализ на тенденциите в дигитално здравеопазване, безопасност на пациентите и персонализирана медицина.

II. Публикационна активност и съответствие на изискванията на ППЗРАСРБ

Кандидатът участва в конкурса с 15 научни публикации, като общият им импакт фактор е над 122. Публикациите са в реномирани международни списания, като по-голямата част (11 на брой) са в първи квартал (Q1) според WoS/Scopus. Общо е съавтор на 32 публикации, реферирани в Scopus/Web of Science, цитирани над 1050 пъти. Д-р Първанов е ръководител на успешно защитил докторант, участник в

национални и международни проекти, и ръководител на два проекта. По групи показатели общият брой точки възлиза на 2782.4, многократно надвишавайки (особено по показател "Д" - цитируемост) изискванията на ППЗРАСРБ и ИМБ-БАН.

III. Научно творчество

Научната продукция на кандидата е високо оценена от международната научна общност, за което свидетелстват над 1000 цитирания в престижни бази данни. Тези резултати демонстрират научната дълбочина и въздействието на изследванията на д-р Първанов.

Научните изследвания на кандидата са съсредоточени основно в областта на мейотичната рекомбинация, с важни приноси в разбирането на фундаменталните и механизми:

III.1. Картографиране на рекомбинационните събития в миши хромозоми (B4.1)

Емил Първанов е провел изследвания за картографиране на рекомбинационните явления по дължината на миши хромозоми. Той е използвал генетични кръстоски между две миши линии (C57BL/6J и CAST/EiJ) и генотипиране на поколението, получено от обратната кръстоска на хибридите с C57BL/6J. Едно от основните постижения е детайлното определяне на мястото и честотата на рекомбинация в хромозома 1 на мишка, Това представлява първото по рода си подробно картографиране за хромозома от бозайник. Анализът на честотата и разпределението на горещите точки на рекомбинация показва, че глобалното ниво на мейотична рекомбинация е еволюционно консервативно, но с локални вариации по хромозомата. За болшинството от рекомбинационните явления (90%) отговарят малка част от най-активните горещи точки на рекомбинация (10%). Сравнение между рекомбинацията при мъжка и женска мейоза е показало, че при женските индивиди има 1.2 пъти по-голяма честота на рекомбинация спрямо мъжките, което се дължи на различна степен на компактизация на хромозомите при мъжката спрямо женската мейоза. Също така е установено съществуването на кросинговърна интерференция, която е различна при мъжки и женски индивиди, като при женските дистанцията е по-малка, позволявайки повече кросинговъри едновременно. Генните конверсии, за разлика от кросинговърите, не се подчиняват на интерференция. Дължината на кросинговърите варира от 200 до 1200 базови двойки, а тази на генните конверсии – от 10 до 280 базови двойки. Тези изследвания показват динамичната регулация на мейотичната рекомбинация на различни нива.

III.2. Разкриване на транс-действащи фактори, определящи активността на горещите точки на рекомбинация

Направено е сравнение между рекомбинационни карти, получени за определен регион на хромозома 1 при мишки, при които този регион е постоянно хетерозиготен C57BL/6J (B6) × CAST/EiJ (CAST), докато останалата част от генома или съдържа, или не съдържа CAST алели. По този начин са идентифицирани горещи точки на рекомбинация, чиято активност зависи от наличието на CAST алели в отдалечени региони на генома, както и горещи точки, които се потискат от тяхното присъствие. Някои горещи точки остават незасегнати изобщо. Анализирайки активността на специфични горещи точки в сперматозоиди от индивиди, получени от генетични кръстоски, е установено, че активността им зависи от един-единствен менделов фактор, наречен Rcr1 (Recombination regulator 1), локализиран в 5.30-Mb регион в на хромозома 17. Показано е, Rcr1 действа на много ранен етап от процеса — при иницирирането на ДНК скъсвания от протеина SPO11 (B4.2).

По-нататъшни изследвания (B4.3), включващи фенотипиране и генотипиране на мъжки индивиди с рекомбинация на хромозома 17, са помогнали да се скъси участъкът, съдържащ открития по-рано локус. Установено е, че генът, контролиращ положението на горещите точки на рекомбинация в мишия геном, е Prdm9. Той кодира хистон метилтрансфераза, липсата на която довежда до стерилитет при мъжки и женски мишки. Секвенирането на Prdm9 алели при различни линии мишки показва наличието на консервативен KRAB-домен, PR-SET домен с каталитична функция и С-терминален край, съдържащ цинкови пръсти, отговорни за свързването с ДНК. Високата вариабилност в броя и последователността на цинковите пръсти при различните миши линии обяснява различните позиции на горещите точки на рекомбинация. Откриването на Prdm9 като ключов регулатор на горещите точки на рекомбинация решава "хотспот парадокса" чрез осигуряване на постоянен набор от места за рекомбинация. Следва да се подчертае, че публикацията описваща тези резултати е във водещото научно списание "Science", с водещ автор д-р Първанов.

III.3. Механизъм на действие на Prdm9 и епигенетичната маркировка на горещи точки на рекомбинация (B4.4)

Изследванията на д-р Първанов продължават с определяне на механизма на действие на Prdm9. In vivo експерименти показват, че Prdm9 триметилира лизиновите остатъци 4 и 36 на хистон H3 по време на мейоза I. Тези две хистоновы модификации се срещат едновременно почти винаги на местата на горещите точки на рекомбинация, но не и в останалата част на генома. Те

определят не само местата за рекомбинация, но и дължината на образуваните Д-лупове по време на поправката на ДНК. In vitro тестване на ензимната активност на експресиран и пречистен Prdm9 потвърждава тези резултати, като показва, че Prdm9 метилира лизин 36 с по-ниска скорост от лизин 4.

Други изследвания са разкрили, че Prdm9 взаимодейства с набор от белтъци, за да притегли ДНК, съдържаща горещи точки на рекомбинация, към хромозомната ос и да осигури благоприятни условия за протичане на рекомбинацията. Чрез ин витро опити, дрождев двухбриден анализ и коимунопреципитация от миши сперматоцити е установено, че Prdm9 чрез KRAB-домена си взаимодейства с други хистоновы модификатори (CXXC1, EWSR1, EHMT2, CDYL), мейотични кохезини (REC8) и синаптонемалния комплекс (SYCP3 и SYCP1). Предложен е модел на действие на Prdm9, включващ неговото свързване към ДНК, ензимна активност и взаимодействие с други белтъци, което определя ролята му като главен регулатор на ДНК рекомбинацията при мейоза при бозайници.

III.4. Приложна и интердисциплинарна научна дейност

Емил Първанов е ангажиран и с научна дейност в областта на дигиталното здравеопазване, безопасността на пациентите и персонализираната медицина. Той е съавтор на статии, разглеждащи действието и ефектите на различни растителни вещества при лечението на чернодробни заболявания като жълтеница, такива причинени от прием на алкохол, както и обзор на молекулярните механизми, водещи до развитие на хепатоцелуларен карцином. Тези статии описват основните растителни видове, техните биологично активни вещества и тенденциите в развитието на лечението. Тези изследвания са представени в публикации Г7.1, Г7.2, Г7.3 и Г7.4.

Проведени са и библиометрични анализи, свързани с пандемията от COVID-19, включително употребата на бързи антигенни тестове (публикация Г7.7) и употребата на различни видове маски за предпазване (публикация Г7.9). Анализирана е и ролята на социалните медии в разпространението на невярна информация по медицински теми по време на пандемията (публикация Г7.5).

Приложението на дигиталните технологии в медицината също е обект на изследвания, включително библиометричен анализ за приложението им в кардиологията (публикация Г7.6). Разгледано е и приложението на дигиталните технологии при контрол на хипертензията чрез анализ на патенти за неинвазивни сензори за постоянно наблюдение на кръвното налягане (публикация Г7.8), както и обзор на дигиталните сензори за нивата на кръвната захар въз основа на съществуващи патенти (публикация Г7.10). Тези анализи сравняват характеристиките, предимствата и недостатъците на различните технологии и патенти.

IV. Заключение

Д-р Първанов покрива и многократно надвишава всички критерии за заемане на академичната длъжност „доцент“. Научната продукция и изследователските приноси на д-р Емил Първанов са впечатляващи по обем, и още повече по научна значимост. Изследванията му демонстрират утвърдено присъствие в съвременната молекулярна биология.

Убедено предлагам на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на академичната длъжност „доцент“ на д-р Емил Дамянов Първанов.

Подпис: