

СТАНОВИЩЕ

върху материалите за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност "доцент" в професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Молекулярна биология“, обявен в Държавен вестник, брой 104 от 10.12.2024 г., за нуждите на Лабораторията по геномна стабилност на Института по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“ – БАН

Единствен кандидат в конкурса: гл. ас. д-р Радослав Александров

Становището е изготвено от: доц. д-р Анастас Господинов, Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“, БАН

I. Кратки биографични данни за кандидата

Гл. ас. д-р Радослав Александров завършва бакалавърска степен по молекулярна биология (2012) и магистратура по биохимия (2014) в Биологическия факултет на СУ "Св. Климент Охридски". През 2013 г. провежда стаж във Франция по програмата Еразъм, където разработва дипломна работа в сферата на растителната физиология. От 2014 г. работи в Лабораторията по геномна стабилност на ИМБ-БАН, където защитава докторска степен през 2018 г. с дисертация на тема "Динамика и последователност на свързване на белтъците, участващи в поправката на ДНК". Към настоящия момент е главен асистент в същата лаборатория. Отличен е с награди на БАН и ИМБ за млади учени, ръководител е на дипломанти и научни проекти.

II. Публикационна активност и съответствие с изискванията на ППЗРАСРБ

Кандидатът представя за участие в конкурса 13 научни публикации с общ импакт фактор 113.227, включително в списания от най-висок ранг като Cell и Cell Reports. Общият брой публикации е 15, цитирани са над 530 пъти (по Scopus). Показателите по ППЗРАСРБ и правилата на ИМБ-БАН са изпълнени в пълен обем и значително надвишени, като общият брой точки възлиза на 1918 при минимални 430. В група Д (цитирания) са отчетени 1060 точки, което е показател за научната значимост и добрата висока международна видимост

на научното творчество на кандидата. Кандидатът е участвал в 11 научни проекта. Ръководил е 2 национални и 1 международен проект (понастоящем), финансиран от Швейцарската национална научна фондация на стойност над 1 млн. лева

III. Научно творчество

Научната дейност на д-р Радослав Александров обхваща няколко ключови области, демонстрирайки както дълбочина, така и широта в неговите изследователски интереси. Основните му направления включват: (1) изследване на динамиката на поправка на ДНК в живи клетки; (2) изучаване на динамиката на репликация на ДНК; (3) други изследвания, включващи работи върху етиологията на хроничния риносинусит, клетъчна биохимия на растителни култури и характеризиране на свойствата на невротоксини.

Сред тези разнообразни теми, приносът на д-р Александров към разбирането на механизмите на поправка на ДНК изпъква със своята значимост. Използвайки модерни техники като конфокална микроскопия на живи клетки, в съчетание с математическо моделиране и биохимичен анализ, той значително разширява разбиранията за механизма на действие на PARP инхибиторите (PARPis) – ключов клас противоракови лекарства. Тези инхибитори се прилагат при тумори с дефицитна хомоложна рекомбинация, като тези с мутации в BRCA1/2. Д-р Александров въвежда три нови параметъра – коефициент на задържане на PARP1 (PRC), коефициент на „улавяне“ (PTC) и коефициент на инхибиране (PIC), които позволяват количествена оценка на динамиката и активността на PARP1 на местата на ДНК увреждания в живи клетки. Изследванията показват, че общото време на престой на PARP1 върху ДНК уврежданията зависи както от инхибирането на неговата каталитична активност, така и от алостеричните ефекти, предизвикани от PARPis. От особено значение е, че PRC е предложен като потенциален биомаркер за предсказване на клиничната ефективност на PARP инхибиторите, тъй като той корелира със забавянето на последващите процеси на поправка на ДНК и с цитотоксичността на лекарствата. Този подход може да бъде адаптиран за изясняване на механизмите на действие и на други медикаменти, насочени към системите за поправка на ДНК.

Д-р Александров доказва, че PARP1 не само разпознава и се свързва с ДНК скъсвания, но и задържа краищата на скъсаната ДНК в близост, като по този начин улеснява тяхната бързо и ефективно свързване. Тази новооткрита функция на PARP1 зависи от неговата каталитична активност и от натрупването на PAR-свързващия белтък Fused in Sarcoma (FUS), който стабилизира формираните на местата на увреждането PARP1-ДНК кондензати. Това наблюдение, потвърдено в живи клетки, допълва биохимични данни, показващи, че PARP1 образува кондензати на местата на ДНК скъсванията и активирайки синтеза на PAR, привлича ефекторни белтъци като FUS.

Д-р Александров има ключова роля в създаването на важни ресурси за общността, работеща върху механизмите на ДНК поправката. Това са базата данни с отворен достъп DNARepairK – съдържаща кинетиката на натрупване и отстраняване на над 70 белтъка, на местата на комплексни ДНК увреждания в живи клетки. Тази база данни предоставя безпрецедентен поглед върху времевата координация на различни пътища за поправка на ДНК. Наред с това, д-р Александров участва в създаването на CellTool – софтуер с отворен код, предназначен за количествен анализ на динамиката на белтъци, участващи в поправка на ДНК, чрез микроскопия на живи клетки. CellTool обединява: филтри за изображения, алгоритми за сегментация и проследяване, както и математически модели, което значително ускорява анализа в сравнение с наличните алтернативи.

В областта на ДНК репликацията, д-р Александров разработва експериментален подход за измерване на динамиката на отделни репликационни фокуси в живи клетки с висока времева резолюция. С този метод е анализирана динамиката на PCNA и RPA1 както в нетретирани клетки, така и при репликационен стрес, предизвикан от хидроксиурея. Изследвани са ролите на киназите ATM и ATR в регулацията на репликационната динамика. Допълнително е изяснена функцията на белтъка Dia2 при *Saccharomyces cerevisiae* в прогресията на клетъчния цикъл и морфологията на клетките в условия на нормален и нарушен репликационен процес.

Извън сферите на ДНК поправка и репликация, научните публикации на д-р Александров разкриват широкия обхват на неговите изследователски интереси. В областта на имунологията, той изучава етиологията на хроничния риносинусит (CRS) чрез анализ на

връзката между бактериални биофилми и експресията на муциновите гени MUC5AC и MUC5B в клинични проби от пациенти. Открита е висока честота на биофилми и повишена експресия на MUC5B при пациенти с CRS, което предполага роля на този ген в патогенезата на заболяването. В областта на растителната метаболомика той изследва метаболитните разлики между ембриогенни и неембриогенни лозови клетъчни култури, като разкрива значителни различия в скоростта на пролиферация, ензимната активност (особено в гликолитичните ензими), метаболитните пътища и консумацията на кислород. Изследва механизма на действие и свойствата на невротоксина випоксин, изолиран от отровата на *Vipera ammodytes meridionalis*. Идентифицира ключови аминокиселинни остатъци в каталитичния център на токсичната sPLA2 субединица и проучва нейната цитотоксичност върху различни клетъчни линии, включително ефекта върху мембранната цялост. Д-р Александров участва в създаването на неутрализиращи scFv антитела срещу випоксин, отваряйки възможност за създаване на по-ефективни противоотрови.

В заключение, изследователските приноси на д-р Радослав Александров са значими и многостранни, с особено въздействие в областта на ДНК репарацията. Неговите иновативни подходи, съчетани със създаването на ценни научни ресурси, значително допринасят за разбирането на фундаментални клетъчни процеси и предлагат перспективи за разработване на нови терапевтични стратегии. Работата му в интердисциплинарни области подчертава неговата научна гъвкавост и колаборативен дух.

IV. Заключение

Гл. ас. д-р Радослав Александров е утвърден млад учен с изключително високи научни постижения, доказани с престижни публикации, цитирания, международно сътрудничество и ръководство на мащабни проекти. Научните му приноси в областта на геномната стабилност са с водещо значение в областта. Трябва да се подчертае уникалното за страната професионално развитие на гл. ас. д-р Радослав Александров: 1. Той защитава дисертация като първи автор в публикация в едно от най-реномираните списания *Molecular Cell*; 2. В съвсем млада „научна възраст“ е последен автор в публикация в друго водещо списание –

Cell Reports; 3. Д-р Александров показва ясна тенденция да публикува в най-добрите списания – към изброените вече, добавям публикацията му в Cell. С подобна научна биография, д-р Александров би заел позиция на водещ изследовател в най-добрите изследователски центрове. 4. Преди хабилитация печели мащабен проект, финансиран от Швейцарската научна фондация. Познавам д-р Александров като изключително прецизен изследовател с вкус към решаването значими научни въпроси. Убедено считам, че д-р Александров вероятно е най-перспективния учен от неговото поколение в Института. Въз основа на казаното предлагам на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на академичната длъжност "доцент" на гл. ас. д-р Радослав Александров.

ПОДПИС: