

СТАНОВИЩЕ

от д-р ВАЛЯ НИКОЛОВА ВАСИЛЕВА – професор в Института по физиология на растенията и генетика към Българската академия на науките

относно конкурс за заемане на академичната длъжност „ДОЦЕНТ“ в Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“ – БАН

Област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика

Професионално направление: 4.3 Биологически науки

Научна специалност: Молекулярна биология

1. ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ ЗА КОНКУРСА И ПРЕДСТАВЕНИТЕ ДОКУМЕНТИ

Конкурсът за академичната длъжност „ДОЦЕНТ“ е обявен в *Държавен вестник (ДВ)*, брой 21/10.12.2024 г., за нуждите на лаборатория „Геномна стабилност“ в Института по молекулярна биология (ИМБ) „Акад. Румен Цанев“ – БАН. Единствен кандидат в обявения конкурс е **гл. ас. д-р РАДОСЛАВ АЛЕКСАНДРОВ АЛЕКСАНДРОВ**, който към момента е изследовател в същата лаборатория. Документите на Кандидата са изготвени в съответствие с изискванията на *Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ)* и *Правилника за неговото прилагане*, както и с *Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИМБ*. Представен е пълен комплект от документи, като тематичната насоченост на научните публикации, включващи оригинални приноси, е в пълно съответствие с обявения конкурс и профила на Лабораторията. Документите включват автобиография, копие от диплома за придобита образователна и научна степен (ОНС) „доктор“, автореферат на дисертационния труд, удостоверение за стаж по специалността, списък с научните публикации, кратка и подробна справка за изпълнение на изискванията за заемане на академичната длъжност „доцент“, кратка и разширена хабилитационна справка с описание на научните приноси, резюмета на публикациите на български и английски език, самите публикации за участие в конкурса, както и копие от обявата в ДВ.

2. ДАННИ ЗА КАРИЕРНОТО РАЗВИТИЕ И ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИТЕ ИНТЕРЕСИ НА КАНДИДАТА

Д-р Александров е възпитаник на Биологически факултет (БФ) на Софийски университет (СУ) „Св. Климент Охридски“, където последователно придобива бакалавърска степен по „Молекулярна биология“ (2012 г.) и магистърска степен по „Биохимия“ (2014 г.). В рамките на магистратурата си осъществява обмен по програма „Еразъм“ в Университета в Поатие, Франция, където разработва дипломна работа, посветена на механизмите на захарна сигнализация в растителни клетки.

Научната кариера на д-р Александров е тясно свързана с ИМБ - през октомври 2014 г. започва работа в лабораторията по „Геномна стабилност“ като специалист-биолог, от август 2015 г. е зачислен като редовен докторант под научното ръководство на доц. д-р Стойно Стойнов, а през декември 2018 г. успешно защитава дисертационен труд на тема „Динамика и последователност на свързване на белтъците, участващи в поправката на ДНК“. Основните резултати от изследванията по дисертацията са публикувани в престижните списания *Molecular Cell* и *Nature Communications*. След приключване на докторантурата, д-р Александров продължава научната си дейност в същата лаборатория, първоначално като постдокторант по Националната програма „Млади учени и постдокторанти“ (2019–2022), а от февруари 2022 г. - като главен асистент. Изследователските му интереси са съсредоточени върху молекулните механизми, поддържащи геномната стабилност в еукариотни клетки, с акцент върху действието на PARP инхибиторите и други молекули, повлияващи системите за ДНК репарация.

3. ОБЩ ПРЕГЛЕД НА НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА ДЕЙНОСТ НА КАНДИДАТА**3.1. Публикационна активност**

Д-р Александров е млад изследовател с впечатляваща научна продукция - 16 научни публикации в престижни международни издания с общ импакт фактор 140.065. Научните му постижения са получили високо признание в академичната общност - през 2018, 2021 и 2024 г. публикации, в

които е първи или последен автор, са отличени като най-добри научни публикации на ИМБ. Кандидатът е носител на престижни награди, включително „Марин Дринов“ за млад учен на БАН (2019), награда за най-добра научна публикация на млад учен в рамките на конкурса, посветен на 150-годишнината на Академията, както и наградата „Румен Цанев“ за млад учен от ИМБ (2019). Тези отличия показват изграденото академично присъствие на Кандидата и активен принос към изследователската дейност на ИМБ и БАН.

За настоящия конкурс Кандидатът участва с 14 публикации с общ импакт фактор 113.227, групирани в две категории. Първата група включва четири публикации, представени като част от хабилитационния труд и публикувани в списания, попадащи в квантил 1 (Q1) - *Cell Reports*, *Cell*, *Biomedicine* и *International Journal of Molecular Sciences*. Това отразява актуалността на научните резултати и способността на Кандидата да публикува във водещи международни издания. Втората група включва 10 публикации в издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (*Web of Science* и *Scopus*), извън хабилитационния труд, които изследват разнообразни аспекти на клетъчната и молекулярната биология – динамика на ДНК репликацията, регулация на хроматина, специфични биохимични взаимодействия и биомедицински приложения. Сред тях се открояват статии в престижни списания като *iScience*, *Seminars in Oncology*, *Cells*, *Journal of Clinical Medicine*, *FEBS Open Bio* и *Toxicology*.

3.2. Съответствие с изискванията за заемане на академичната длъжност „доцент“

Анализът на представените от гл. ас. д-р Радослав Александров кратка и разширена справка, както и придружаващите документи, показва ясно, че научната му дейност напълно покрива, а по групи показатели Д и Е надвишава минималните изисквания за заемане на академичната длъжност „доцент“, съгласно чл. 26, ал. 1 от ЗРАСРБ и Правилника на ИМБ-БАН.

По **група А** е представен защитен дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор“, който носи на Кандидата 50 точки (т.) при изисквани 50 т. Показателите от **група В** се покриват от 4 публикации в списания, попадащи в Q1, от които се придобиват 100 т. при изисквани 100 т. Във връзка с показателите от **група Г**, д-р Александров е представил 10 публикации, от които седем в Q1 (175 т.), една в Q2 (20 т.), една в Q3 (15 т.) и една в издание със SJR без IF (10 т.). По такъв начин, общият брой точки в тази група показатели е 220 при изисквани 220 т. Кандидатът покрива и изискванията по **група Д**, като е отчетен общ брой от 530 цитирания в базите WoS/Scopus (към 08.01.2025 г.), което съответства на 1060 точки при минимално изискване от 60 точки. За **Показатели 12-20 в група Е**, които не се изискват за тази длъжност, д-р Александров събира допълнителни 488 т. от участия в 11 национални проекта, 1 международен, и ръководство на 2 национални и 1 международен проект с привлечено финансиране над 1 340 000 лева. Изброените показатели показват високата научна продуктивност, устойчивата цитируемост и активна ангажираност в проектна дейност. В допълнение, както обемът и качеството на научната продукция на Кандидата, така и водещата му роля в реализирането на научни проекти и приноса към разработването на инструменти с отворен достъп като базата данни *DNARepairK* и софтуера *CellTool*, подчертават неговия принос към научната общност и утвърдената му способност за самостоятелна изследователска дейност. Съгласно данните в Таблица 1 от кратката и Таблица 2 от разширената справка, д-р Александров събира **общо 1918 т.** при изискуем минимум от 430, което многократно надвишава установените изисквания.

3.3. Приноси от научноизследователската дейност

Приносите на д-р Александров могат да бъдат обобщени в пет основни тематични направления:

3.3.1. Изследване на динамиката на поправка на ДНК в живи клетки

Кандидатът е разработил и приложил иновативен експериментален подход за изследване на динамиката на белтъци, участващи в поправката на ДНК, чрез конфокална микроскопия на живи клетки и математическо моделиране. С този подход разкрива ключови аспекти от механизма на действие на PARP инхибиторите и въвежда нови кинетични параметри (PRC, PTC, PIC) за оценка на тяхната ефективност [Публикация В4.1]. Освен това доказва, че PARP1 действа като физическа бариера при ДНК увреждане, което има значение за клиничната активност на тези молекули. Д-р

Александров идентифицира и нова функция на PARP1 в стабилизирането на скъсани краища на ДНК чрез образуване на PARP1-ДНК кондензати в процес, зависим от белтъка FUS, проучен в сътрудничество с международна изследователска група [Публикация B4.2]. Освен това показва, че разпространението на фосфорилирани хистони (γ H2AX) в хроматина се осъществява чрез дифузия на активирана ATM киназа извън първичната зона на увреждане [Публикация Г7.2]. Данните от тези изследвания са интегрирани в разработения в неговата лаборатория софтуер с отворен достъп *CellTool*, който включва специализирани алгоритми за регистрация, сегментация, проследяване и анализ на динамиката на белтъци, участващи в поправката на ДНК [Публикация B4.4], както и в базата данни *DNARepairK*, включваща кинетични профили на 70 DDR белтъка [Публикация B4.3]. И двете платформи вече се използват от външни изследователски екипи. Тези резултати разширяват разбирането на механизмите за поправка на ДНК и осигуряват иновативни инструменти за оценка на терапевтични агенти, насочени към геномната стабилност.

3.3.2. Изследване на динамиката на репликация на ДНК в живи клетки

В това изследователско направление д-р Александров проучва молекулните механизми, чрез които клетките реагират на репликационен стрес – състояние, което застрашава геномната стабилност при забавяне или блокиране на репликационните вилки. Чрез разработен експериментален подход за проследяване на динамиката на репликационни фокуси, той анализира поведението на ключови белтъци от репликационния комплекс, включително PCNA и RPA1, както при нормални условия, така и при стрес, индуциран с хидроксиурея [Публикация Г7.1]. Проучванията му показват, че инхибирането на киназата ATR не възпрепятства премахването на PCNA от репликационните места, но води до повишено натрупване на едноверижна ДНК, подчертавайки ролята на ATR в координацията на процесите на разгъване и синтез на ДНК при стресови условия. Допълнителни изследвания със *Saccharomyces cerevisiae* разкриват нова функция на белтъка Dia2 в регулацията на прогресирането на клетъчния цикъл, контрола на клетъчния размер и адаптацията към репликационен стрес [Публикация Г7.5]. Получените резултати допринасят както за фундаменталното разбиране на клетъчния отговор към репликационен стрес, така и за приложни изследвания, свързани с действието на химиотерапевтични средства, насочени към процесите на ДНК репликация.

3.3.3. Изследване на етиологията на хроничния риносинусит

В това направление д-р Александров изследва ролята на бактериалните биофилми и муциновите гликопротеини в развитието на хроничния риносинусит (CRS) - заболяване, засягащо над 10% от възрастното население в развитите страни. Чрез съчетаване на конфокална микроскопия и количествен PCR, той анализира тъканни проби от 85 пациента, за да установи връзки между наличието на биофилм и експресията на основните муцини MUC5AC и MUC5B в носната лигавица [Публикация Г7.4]. Резултатите показват по-висока честота на биофилми и повишена експресия на MUC5B при пациенти с CRS, докато за MUC5AC не е установена статистически значима разлика. Тези данни насочват към потенциалната роля на MUC5B в патогенезата на заболяването. В същото време, липсата на директна зависимост между експресията на муцини и наличието на биофилм подчертава сложния характер на CRS. Изследването има интердисциплинарен характер и показва способността на Кандидата да прилага клетъчно-молекулярни подходи за разширяване на познанията относно често срещани клинични състояния.

3.3.4. Изследване на метаболитните различия между ембриогенни и неембриогенни растителни клетки

Д-р Александров изследва физиологичните и метаболитни различия между ембриогенни и неембриогенни клетъчни култури от *Vitis vinifera* (лоза), въпреки идентичният им генетичен произход [Публикация Г7.7]. Използвайки съчетание от цитологични и биохимични подходи, той установява, че ембриогенните култури се характеризират с умерен и организиран растеж под формата на проембриогенни агрегати, активен аеробен метаболизъм, ниска гликолитична активност и висока кислородна консумация. От друга страна, неембриогенните клетки проявяват неорганизиран, бърз растеж и метаболитен профил, доминиран от интензивна гликолиза и

ферментация, съчетан с понижена кислородна консумация. Тези контрастиращи метаболитни характеристики отразяват различията в клетъчната диференциация и потенциала за включване в пътя на соматичната ембриогенеза. Резултатите допринасят за по-доброто разбиране на метаболитните предпоставки за ембриогенен капацитет при растителни култури и имат значение за усъвършенстване на методите за вегетативно размножаване *in vitro*.

3.3.5. Изследване на механизма и свойствата на невротоксина випоксин, изолиран от *Vipera ammodytes meridionalis*

Д-р Александров участва в изследване на основния невротоксин от отровата на българския подвид пепелянка *Vipera ammodytes meridionalis*. Випоксинът представлява хетеродимер, съставен от токсична секреторна фосфолипаза A2 (sPLA2) и некаталитична киселинна субединица (VAC) [Публикация Г7.10]. Чрез биохимични анализи са охарактеризирани аминокиселинни остатъци, отговорни за каталитичната активност, субстратното свързване и стабилност на ензима. Цитотоксичните ефекти на токсичната субединица са потвърдени върху различни клетъчни линии (RPE-1, MDCK, A-549), при които се наблюдава повишена мембранна пропускливост, деформация и клетъчна смърт [Публикация Г7.8]. С оглед на ограниченията на конвенционалната имунотерапия при змийски ухапвания, д-р Александров прилага технологията на фагов дисплей и селекция на над 30 фрагмента от scFv антители, насочени към випоксина и неговите компоненти [Публикация Г7.9]. Част от тях ефективно неутрализират ензимната и хемолитична активност на токсичната субединица. Получените резултати откриват възможности за разработване на целенасочени и безопасни антидоти срещу змийски отрови и представляват принос към съвременната биомедицина и токсикология.

3.3.6. Оценка на представените научни перспективи

Представените от д-р Александров изследователски приоритети се отличават с висока научна актуалност, стратегическа последователност и ясна визия, основана на натрупания опит и постигнатите резултати. Основните направления, залегнали в ръководения от него международен проект „*Deciphering DNA damage response dynamics in living cells*“, финансиран от Швейцарската национална научна фондация (SNSF) по програма PROMYS (Promotion of Young Scientists in Central and Eastern Europe), демонстрират способност за формулиране на оригинални идеи с потенциал за научни постижения и клинична приложимост. Планираното изследване на механизма на действие на нови класове инхибитори, като PARGi и ATMi, показва ангажираност с актуални предизвикателства в молекулярната медицина. Проучванията, насочени към убиквитин-зависимата организация на хроматина в отговор на ДНК увреждане, както и създаването на кинетичен атлас на белтъци от системата за ДНК поправка (DDR), отразяват визионерско мислене и стремеж към разработване на ценни дългосрочни ресурси за научната общност. Тези научни перспективи показват висока степен на професионална зрялост, оригиналност и международна конкурентоспособност. В този контекст перспективите на д-р Александров следва да бъдат отчетени като силен аргумент в подкрепа на неговата хабилитация.

4. ПРОЕКТНА И ОБУЧИТЕЛНА АКТИВНОСТ

Д-р Радослав Александров демонстрира организационни и лидерски умения чрез участието си в 11 национални и 1 международен проект, както и като ръководител на два национални проекта и на международния проект „*Deciphering DNA damage response dynamics in living cells*“, финансиран от SNSF с бюджет от 1.3 млн. лева и продължителност пет години. Последният представлява логично продължение на досегашната му работа и е фокусиран върху ключови аспекти на геномната стабилност – фактор с важно значение за превенцията и лечението на онкологични, невродегенеративни и наследствени заболявания. Управлението на проекти изисква стратегическо планиране, координация на научни дейности и ефективно разпределение на ресурси, като в случая подчертава както научната му компетентност, така и административния му капацитет за успешно реализиране на мащабни изследователски инициативи. Научната му активност се допълва от участия в 14 национални и международни форума, където е представил 8 устни и 6 постерни доклада, включително по специална покана на организаторите –

свидетелство за високата оценка на неговата експертиза. Паралелно с впечатляващата научноизследователска дейност, д-р Александров участва активно в подготовката на млади изследователи. Той е ръководил четирима дипломанти – трима бакалаври от Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“ и един магистър от Maastricht University (Нидерландия). От 2009 г. до момента, д-р Александров преподава биология в Националната природо-математическа гимназия, като по този начин допринася за обучението на млади таланти и насърчава приемствеността между научната общност и следващото поколение учени. Цялостната проектна и обучителна дейност на Кандидата представлява съществено допълнение към научната му биография и затвърждава ролята му на изследовател с активен принос както в научната, така и в образователната сфера.

5. КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ И ПРЕПОРЪКИ

Нямам критични бележки към научноизследователската дейност и представените материали по конкурса. Забелязва се леко несъответствие в разширената хабилитационна справка, където Кандидатът посочва участие в конкурса с 13 публикации, докато в представения списък са включени 14 публикации (4 по показатели от група В и 10 по група Г). Аналогично, общият брой публикации е посочен като 15, а в списъка фигурират 16. Тези разминавания не оказват влияние върху научната стойност на кандидатурата, а по-скоро са в полза на Кандидата, но биха могли да бъдат уточнени с оглед прецизност на документацията.

Бих препоръчала д-р Александров да надгради своя опит във визуализацията на живи клетки и кинетичния анализ, като разшири изследванията си върху пространствената организация на местата на поправка на ДНК, фокусирайки се върху ролята на биомолекулните кондензати и принципите на течно-течно фазово разделяне. Успешното валидиране на динамиката на PARP1-ДНК кондензатите в живи клетки, постигнато в сътрудничество с групата на проф. Симон Алберти, предоставя стабилна основа за такива проучвания. Интегрирането на CRISPR-базиран геномен скрининг и анализи на единични клетки би позволило по-пълно характеризиране на регулаторните мрежи, управляващи компартментализацията на хроматина по време на отговора към ДНК повреди. Тази насока би допълнила текущите му изследвания върху динамиката на ДНК репарацията и би допринесла за разширяване на научния му принос в областта на съвременната молекулярна и клетъчна биология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представените материали от гл. ас. д-р Радослав Александров демонстрират неговата утвърдена научна експертиза и устойчиво професионално развитие в областта на молекулярната биология. Изследванията му върху процесите на репарация и репликация на ДНК в живи клетки, действието на противотуморни агенти и създаването на специализирани бази данни представляват значим научен принос, признат в академичните среди. Ръководството на престижен международен проект допълнително подчертава неговата изследователска компетентност, способност за стратегическо планиране и капацитет за разработване на конкурентоспособни научни изследвания. Научните интереси на д-р Александров напълно съответстват на тематичния профил на лабораторията по „Геномна стабилност“ към ИМБ-БАН, и разкриват потенциал за иновативна, интердисциплинарна и международно значима научна дейност. Представените хабилитационни материали напълно отговарят, а по някои показатели надвишават изискванията на ЗРАСПБ и съответните Правилници за заемане на академичната длъжност „доцент“.

Въз основа на гореизложеното, препоръчвам уважаемото Научно жури да предложи на членовете на Научния съвет на ИМБ-БАН, гл. ас. д-р Радослав Александров Александров да **бъде избран на академичната длъжност „ДОЦЕНТ“ в професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Молекулярна биология“.**

28.04.2025 г.

Изготвил становището:

София

(пр