



СТАНОВИЩЕ

Относно материали, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „Доцент“ в Института по молекулярна биология „Академик Румен Цанев“ към БАН (ИМБ-БАН), обявен в Държавен вестник бр. 104/10.12.2024г. стр.113)

от проф. д-р Светла Димитрова Петрова

Катедра Биохимия, Биологически факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

Член на НЖ, съгласно заповед № 23-ОБ/28.01.2025г. на Директора на ИМБ-БАН – доц. д-р Анастас Господинов

Кандидат: гл ас. д-р Радослав Александров Александров

1. Общо представяне на процедурата:

Конкурсът за „Доцент“, в област на Висше образование 4. Природни науки, математика и информатика - Професионално направление 4.3. Биологически науки, специалност "Молекулярна биология" за нуждите на Лаборатория "Геномна стабилност" към ИМБ-БАН, е обявен в Държавен вестник, бр. 104/10.12.2024г. (стр.113).

Научното жури е сформирано със заповед № 23-ОБ/28.01.2025 г. на Директора на ИМБ „Акад. Румен Цанев“ към БАН за провеждане на конкурс за *Доцент*, съгласно Закона за развитие на Академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в ИМБ – БАН.

Единствен кандидат, подал документи за участие в обявения конкурс за заемане на академичната длъжност „Доцент“ (4.3. Биологически науки, специалност "Молекулярна биология") е гл ас. д-р Радослав Александров Александров от ИМБ-БАН. Процедурата по разкриване и обявяване на конкурса е спазена и всички необходими документи, прецизно изготвени и окомплектовани, отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и съдържат информация относно научната, научно-приложната и административна дейност на кандидата по качествени и количествени показатели.

2. Кратки биографични данни за кандидата

Гл ас. д-р Радослав Александров е възпитаник на НПМГ „Акад. Л. Чакалов“, която завършва с пълно отличие и награди за участие в международни олимпиади по Биология. Веднага след това е приет в спец. Молекулярна биология на СУ „Св. Климент Охридски“, където през 2012г. завършва ОКС „Бакалавър“ по Молекулярна биология като първенец на курса с пълно отличие и златна значка. Радослав Александров придобива Магистърска степен по „Биохимия“ (научна област Молекулярна биология) в СУ „Св. Климент Охридски“ с отлична защита на дипломна работа на тема: „Изследване на пролиферационни криви, захарни сигнални пътища и абсорбция на захари при клетъчни култури от *Vitis spp.*“ Дипломната работа бе изработена чрез обмен по програма Еразъм в лаборатория RHYMOTS (Laboratoire Physiologie Moléculaire du Transport des Sucres chez les Végétaux) в Университета в Поатие (Франция) под ръководството на проф. д-р Росица Атанасова. Веднага след МП по Биохимия, Радослав Александров започва докторската програма по „Молекулярна биология“ в ИМБ-БАН под ръководството на доц. д-р Стойно Стойнов, която завършва през 2018г. с блестящо защитена докторска дисертация на тема: „Динамика и последователност на свързване на белтъците, отговорни за поправката на ДНК“.

Резултатите по дисертацията (публикувани в *Molecular Cell* (PMID: 29547717), демонстрират иновативно изследване върху кинетиката и динамиката на междумолекулните изследвания, отговорни за координацията между отделните пътища за поправка на ДНК. Чрез създаване на уникален кинетичен модел, Радослав Александров и сътр., проследяват последователното натрупване и отстраняване на 70 белтъка, участващи в механизмите за поправка на ДНК в живи клетки на местата на специално индуцирано ДНК увреждане. Изследванията показват също нови аспекти в процесите на инхибиране на ензима PARP1/2 (Poly [ADP-ribose] polymerase), които променят хронологията на целия репаративен процес, издигайки изследванията на групата на ново по-високо биомедицинско ниво с възможности за задълбочено изследване на действието на различни противоракови средства върху процесите на поправка на ДНК.

Д-р Александров работи в Лабораторията по геномна стабилност на ИМБ-БАН от 2016г., като преминава последователно през позиции на специалист-биолог, асистент (до 2021г.) и главен асистент (от 2022г.), а научните му интереси обхващат различни аспекти на установяване на молекулните механизми на действие на PARP инхибитори (PARPi) в живи клетки, разработването на експериментален подход за доказване активността на различни лекарствени средства, таргетиращи системите за поправка на ДНК и механизмите на регулация, осигуряващи геномната стабилност. Това са изключително комплексни, интегрални и взаимозависими процеси на непрекъснат обмен на информация между метаболитната активност на клетките, регулацията на генната експресия и геномната стабилност, необходими за осъществяване на живота на клетките, тяхната цялост и специализация. Този сложен научен проблем е огромно предизвикателство за на д-р Радослав Александров и съм напълно убедена, че участието му в конкурс за академичната длъжност „Доцент“ е абсолютно естествената и закономерна стъпка за бъдещето му кариерно развитие като учен и ръководител на изследователска група.

3. Изпълнение на изискванията за заемане на академичната длъжност „доцент“

Д-р Радослав Александров представя общо 15 научни публикации, реферирани в Scopus/Web of Science журнали с общ импакт фактор от 140.065, които са цитирани над 530 пъти (Scopus, 8.1.2025г.). В конкурса за заемане на академичната длъжност „Доцент“, д-р Радослав Александров участва с 13 публикации, реферирани в Scopus/Web of Science с общ импакт фактор 113.227 и са истинското доказателство, че д-р Радослав Александров вече е утвърден учен с интердисциплинарни познания в различни области на съвременната биология.

Някои от публикациите, в които Радослав Александров е първи/последен автор са избирани за най-добри научни публикации на ИМБ (2018 и 2021г.). През 2019г., д-р Александров получава 3 награди: “Марин Дринов” за млад учен на БАН; награда за най-добра научна публикация на млад учен в конкурса по повод 150 години БАН; и отделно е удостоен от ИМБ с награда “Румен Цанев” за млад учен; През 2016г. д-р Александров е награден със стипендия от World Federation of Scientists.

Наукометричните показатели надхвърлят минималните национални изисквания за заемане на академичната длъжност „доцент“:

✓ *показател A1 (50m.)* - Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“, който вече е рецензиран („Динамика и последователност на свързване на белтъците, отговорни за поправката на ДНК“. Диплом №001105/21.01.2019г.)

✓ *показател B4 (100 m.)* – 4 научни публикации в журнали с ранк Q1 (*Cell Reports*, 2024, 43(5) IF = 7.5; *Cell*, 2024, 187(4), IF = 64.5; *Biomedicines*, 2021, 9(9), IF = 6.081; *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24(23), IF = 4.9)

✓ *показател Г7 (220m.)* - 10 научни публикации, от които: - 7 публикации в издания Q1; 1 публикации в издания Q2; 1 публикации в издания Q3; 1 публикации в издания без IF.

✓ *показател D11 (1060 m.)* – 530 цитирания на представените в конкурса научни публикации (до 01.2025г.) (без автоцитирания)

✓ *показатели E14-E18 (488 m.)* – участие в 11 национални научни проекти и 1 международен научен проект (*International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology*

(ICGEB) - CRP/BGR16-03); ръководител на 2 национални научни проекта и ръководство на българския екип в един международен научен проект - *Promotion of Young Scientists in Central and Eastern Europe (PROMYS) grant by the Swiss National Science Foundation (SNSF) - IZPYZ0_228842 до 2029г.* Д-р Александров е представил своите експериментални резултати на различни международни и национални научни форуми.

✓ Привлеченото финансиране на ръководените от д-р Александров проекти достига 1 340 000 лв.

Приемам сертификата на гл. ас. д-р Радослав Александров за изпълнение на минималните национални изисквания по чл. 26 от Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСПБ), за област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологични науки (Молекулярна биология).

4. Оценка на научната дейност и приноси на кандидата

Основните научни интереси на д-р Радослав Александров са посветени на изследване на молекулните механизми за поддържането на геномната стабилност и поправката на ДНК - съвкупност от най-контролираните интегрални процеси, които осигуряват забележителна координация във времето и пространството на стотици белтъци и ензими, необходими за динамично функциониране на всички метаболитни и сигнални мрежи в клетката. Д-р Александров е представил научните си постижения в определена последователност, която отразява научните търсения на целия екип:

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

Дисертационният труд на д-р Александров е само началото на неговото научно „посвещаване“ в сложността на взаимоотношенията и координирани процеси на поправката на ДНК, които се изследват в Лабораторията по геномна стабилност, чрез прилагане на най-съвременни методи за проследяване на динамиката на асоцииране на флуоресцентно-белязани белтъци на местата на комплексни ДНК увреждания, предизвикани прецизно в точно определен хроматинов регион. Кинетиката на процесите на поправка се анализира чрез time-lapse microscopy и математическо моделиране за изчисляване на скоростните константи и полувремето на асоциация и дисоциация на изследваните DNA Damage Response (DDR proteins) белтъци, участващи в интегралния процес на ДНК поправка. Научните резултати, публикувани в *Molecular cell* и *Nature Communications* (IF 14.7 и 12,124, съответно), са изключително впечатляващи, защото освен установяването на конкретни молекулни механизми, кинетична динамика, ефективност и биологична значимост на изследваните репаративни белтъци, д-р Александров показва нов механизъм на действие на клас от *PARP* инхибитори (*PARPi*) и открива потенциални възможности за използване на изследователския подход при изучаване на действието на противоракови средства върху процесите на поправка на ДНК (висок приложен потенциал).

Създаденият кинетичен метод се прилага в следващото мащабно изследване, което представя интегрален механизъм за действие на *PARP1* ензима (сензор на ДНК повреди) на местата на ДНК скъсвания в живи клетки чрез използване на специфични *PARPi* и проследяване на кинетиката на инхибиране (*Cell Reports*, 2024). Иновативното в изследователския подход е въвеждането и изчисляването на различни коефициенти за прецизното проследяване на: кинетиката на натрупване и премахване на *PARP1* (Retention Coefficient, PRC); скоростната константа на улавяне/задържане и обмяна на *PARP1* в хроматина (Trapping Coefficient, PTC); и константата на инхибиране на ензимната активност на *PARP1* (*PARP1* Inhibition Coefficient, PIC), което се наблюдава на местата на комплексни ДНК повреди в живи клетки. Така са проследени и анализирани ефектите на 7 различни *PARPi*, използвани в различни концентрации, което е трудоемък експериментален процес. Д-р Александров и сътр. доказват също съществуването на специфичния алостеричен механизъм (*reverse allostery*) за регулация, както при асоциацията към комплекса, така и за каталитичната активност на *PARP1*, чрез който определят зависимостта на цитотоксичността на *PARPi* от времето на задържане на *PARP1* (PRC)

на местата на скъсвания в ДНК. Така измерването на стойностите на PRC коефициента се превръща в ценен био-маркер за определяне на ефективността на различни PARP1 и изучаване на механизмите на действие на други молекули, таргетиращи системите за поправка на ДНК.

Установена е биологичната роля на образувани PARP1-DNA комплекси/кондензати по време на поправката, като повишавайки каталитичната активност на PARP1, тези кондензати ускоряват асемблирането с допълнителни PAR-зависими белтъци, което ги стабилизира (PAR-зависимия белтък FUS, XRCC1 и ДНК лигаза 3) и така бързо и ефективно могат да лигират повредени ДНК молекули на мястото на свързване (статия в *Cell*, 2024). Това мащабно изследване (използвани са различни ензимни форми - див тип PARP1 и серия от PARP1 мутанти и много молекулярно-биологични и ензимологично-кинетични методи) повдига нови научни въпроси относно влиянието на PARP1 и клиничната им ефективност.

Ролята на хетеротримерен MRN комплекс (MRE11-RAD50-NBS1) за свързване и активиране на апикалната DDR протеин киназа ATM, която отключва каскада за полиубиквитиниране на хроматина в увреден хроматинов регион чрез фосфорилиране на определени ядрени белтъци (хистоновия вариант H2AX, напр.) е доказана в друго паралелно изследване (*iScience*, 2024). Предполага се специализирана биологична роля на полиубиквитинирането на хроматина около увредения регион чрез създаване на временен немембранен убиквитин-зависим компартмент (матрица (scaffold) около увредения ДНК регион за асоцииране и регулиране на убиквитин-свързващи белтъци, участващи в поправката на ДНК). Тук методичната част също е впечатляваща - комбинация от микроскопия на живи клетки, микрооблъчване, кинетика, математическо моделиране и симулации, за които в лабораторията е създаден уникален софтуер с отворен достъп - **CellTool** (<https://dnarepair.bas.bg/software/CellTool/>), *Int. J. Mol. Sci.*, 2023).

Създаване на уникална и с висок приложен потенциал база от данни **DNARepairK** (<http://dnarepair.bas.bg/index.php/dnarepairk/>, свободно достъпна на сайта на лабораторията), която прави видима кинетиката на 70 DDR белтъка чрез репрезентативни филмчета с експерименти за всеки един от белтъците, както в нетретирани, така и в третирани с талазопариб (PARPi) клетки (*Biomedicines*, 2021).

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

Изследванията на д-р Александров в това направление са фокусирани върху един от най-ключовите участници - ATR киназата (Ataxia telangiectasia and Rad3-related), която фосфорилира различни компоненти на реплизомата, определени белтъци от системите за поправка на ДНК и регулацията на клетъчния цикъл, интегрирайки всички тези процеси. Методичният модел тук включва изследване на динамиката на натрупването и премахването на флуоресцентно-белязаните белтъци PCNA и RPA1 в рамките на репликационните фокуси в живи клетки в хода на S-фазата на клетъчния цикъл (чрез спиране и рестартиране на репликационните вилки) (*Int. J. Mol. Sci.*, 2025). Установено е, че инхибирането на ATR разпъва процесите на разгъване и разделяне на ДНК веригите (катализирано от хеликази) от синтезата на нова ДНК верига (полимерази), което позволява да се изследват експериментално ефектите и механизмите на противоракови лекарства, индуциращи репликационен стрес (приложен потенциал).

Молекулните механизми на взаимозависимостта между репликацията на ДНК и клетъчният жизнен цикъл се изследват чрез проследяване на поведението на специализиран белтък Dia2 при дрожди (*S. cerevisiae*), отговорен за поддържането на геномната стабилност (*Molecules*, 2021). Доказана е увеличена продължителност на клетъчния цикъл и значително удължаване на S и G2/M-фазите при дрожди с липсваща *dia2* (*dia2Δ*), което предполага роля на Dia2 в ДНК репликацията и регулацията на S-фазния контролен пункт. Влиянието на различни фактори на репликативния стрес може да се проследява, изследва и анализира, тъй като *dia2Δ* дефектът се проявява фенотипно чрез по-голям размер на клетките, което е важно методично.

В. Д-р Александров участва също в клинично проучване (85 пациенти) на молекулните механизми и етиологията на хроничния риносинусит (CRS) (*J. Clin. Med.*, 2023) чрез изследване на нивата на експресия на муцинови гликопротеини (конфокална микроскопия и qRT-PCR). Установени са повишени нива на експресия на муцини *MUC5B*, но не и на *MUC5AC* в групата на

пациентите с CRS. Не се открива пряка взаимовръзка между наличието на формиран биофилм и нивата на експресия на муцини, което налага предлагане на нов механистичен модел за взаимозависимостта между формирането на биофилм и експресията различните класове муцини при хроничния риносинусит.

Г. По-ранните етапи на научно израстване на д-р Александров са свързани с *биохимични изследвания* на метаболитните различия между ембриогенни и неембриогенни растителни клетки, както и изследване на свойствата и механизмите на каталитичните и некаталитични („фармакологични“) функционални активности на невротоксина випоксин (GIIA- sPLA₂), изолиран от *Vipera ammodytes meridionalis*. Имунологичните изследвания на випоксина бяха насочени към създаване на scFv специфични рекомбинантни моноклонални антитела (фагов дисплей) с висок токсин-инхибиращ и приложен потенциал.

Д. Като изследовател, д-р Александров е активен участник в 11 национални и 1 международен **научни проекти**, както и ръководител на 2 национални и 1 международен проекти (в ролята на ръководител на българския екип).

5. Академична дейност

Освен научната и изследователска страст и работа, д-р Александров притежава още един изключителен талант свързан с отличните му преподавателски умения. Наблюдавам от години и се възхищавам на лекотата и способността, с която д-р Александров обучава ученици от НПИМГ и студенти от БФ на СУ, представяйки най-сложните биологични процеси увлекателно, разбираемо и същевременно научно издържано. Радослав Александров е бил ръководител на кръжочници и дипломанти от БФ на СУ в ОКС „Бакалавър“ и „Магистър“, както и на един дипломант от Maastricht University (Faculty of Health, Medicine and Life Sciences). Високите оценки, които всички те постигат на международни олимпиади и в университета, страстта към биологията и изследователското мислене, които ще носят цял живот, са едни от най-ценните им придобивки и определено са изключително важен принос за заемане на академичната длъжност „доцент“.

Научната дейност и натрупания експериментален опит са доказателство за способностите на д-р Александров като изследовател и необходимостта от преминаване към нов етап в кариерното развитие, когато създаването на самостоятелна изследователска група, ново научно направление и обучението на специалисти и докторанти, стават определящи.

6. Заключение

Като член на Научното жури по обявения конкурс абсолютно убедено *подкрепям* кандидатурата на гл.ас. д-р Радослав Александров за академично израстване и хабилитация.

Изследователските постижения на Радослав Александров са в една изключително сложна, интегрална и интердисциплинарна научна област, която изисква прилагане на най-съвременни в методично отношение подходи, за да хвърли светлина върху едни от най-неизяснените и контролирани клетъчни процеси, да предложи нови регулационни механизми за различните нива от живота на клетките и в крайна сметка непрекъснато да моделира, и представя бъдещето мислене в областта на съвременната биология. Това е научно израстване, чиито приложни приноси са в бъдещето и ще придобиват все по-голямо биомедицинско значение, което поставя кандидатурата на гл.ас. д-р Александров на много високо академично ниво.

Научните и научно-приложните приноси на проведените изследвания, както и високооценените публикации, значително надхвърлят изискванията за присъждане на академичната длъжност „доцент“, визирани в нормативните документи. Участието в различни научни проекти и активната преподавателската дейност, показват, че д-р Александров притежава компетенции и умения за провеждане и ръководство, както на изследователска работа, така и в подготовката на докторанти и работа в екип, което е абсолютна необходимост след хабилитиране и създаване на собствена изследователска група с индивидуална научна експертиза и капацитет.

Убедено давам своята *положителна оценка* и препоръчвам на Уважаемото Научно жури да избере гл. ас. д-р Радослав Александров за „*доцент*“ по професионално направление 4.3. Биологически науки (Молекулярна биология) за нуждите на Лаборатория "Геномна стабилност" в ИМБ-БАН.

Член на научно жури
проф. д-р Светла Петрова

28.04. 2025г.
София