

СТАНОВИЩЕ

от чл-кор. проф. Нина Атанасова, дбн, Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей (ИЕМПАМ) при БАН, София, назначена за член на Научно жури със Заповед № 200-ОБ/27.11.2024 г. на Директора на ИЕМПАМ, доц. д-р Анастас Господинов

относно: дисертационен труд за присъждане на научната степен „доктор на науките“ област 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 3. Биологически науки, специалност „молекулярна биология“

с **автор:** проф. Стефан Иванов Димитров от Институт по молекулярна биология „Румен Цанев“ - БАН

на **тема:** Хроматинът – от структура към функция

Кратко представяне на автора на дисертационния труд

Проф. Стефан Димитров е завършил магистратура по физика на твърдото тяло във Физическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“. Научната му кариера започва в ИМБ, където придобива ОНС „доктор“ през 1982 г. след защита на дисертационен труд, разработен в ИМБ и Института по молекулярна биология в Москва. След 1990 г. проф. Димитров работи като гостуващ професор в световни научни центрове в Швейцария, Канада и САЩ. От 1996 до 2017 г. е редовен професор DR1 и Директор по научно-изследователската дейност на Института по авангардни бионауки към CNRS и Университета в Гренобъл, Франция, след което остава като Emeritus Директор. От 2018 до 2023 г. той е Директор по научната дейност в Биомедицински геномен център в Измир, Турция. От 2023 г. е професор в ИБМ и Ръководител на проект, финансиран по мярката “ERA Chair” на РП „Хоризонт Европа“ *Advanced epigenetics studies to increase the research and innovations capacity of the Roumen Tsanev Institute of Molecular Biology of the Bulgarian Academy of Sciences (AEGIS-IMB)*. Проф. Димитров е публикувал 157 статии, с над 12 000 цитирания и h-индекс 59. Ръководил е над 90 докторанти и пост-докторанти. Той има заслуги за основаване на Лабораторията „Жолио Кюри“ към CNRS в Лион и Биомедицинския геномен център в Измир. Удостоен е с 6 престижни международни награди за върхови постижения във Франция, с което е получил високо международно признание като учен от световна класа.

Актуалност и цели на дисертационния труд

Авторът на дисертационния труд, проф. Стефан Димитров е посветил дългогодишната си научно-изследователска работа върху все още неразгаданите загадки за структурата и пластичността на хроматина, неговото опаковането и разгъване, за ролята на вариантите на хистоновите белтъци като ключови епигенетични фактори, отговорни за поддържане на ядрената хомеостаза. Тази тематика е с ясно изразен фундаментален характер с широки перспективи за предоставяне на нови знания за разбиране на структурната епигенетика от значение за световната наука. От друга страна в тези научни приоритети е вграден забележителен клиничен потенциал, свързан с изясняване на

епигенетичните основи на редица патологични състояния – онкологични заболявания, възпаление и имунен отговор, генетични болести и др.

В този аспект, проф. Димитров формулира две генерални цели: 1) За структурата на нуклеозомата, свързана с хистон H1, и 3D организацията на хроматиновата фибрила с установяване на кристалната и крио-електронномикроскопската структура на тези обекти; 2) За ролята на хистоновите белтъци, посредством тяхната замяна с варианти на H2A (macroH2A, H2A.Bbd, H2A.Z) и H3 (CENP-A), в модулиране на структурната организация на хроматина, което позволява правилното функциониране на ядрото. Така поставени двете цели напълно съответстват на темата на дисертационния труд.

Резултати, обсъждане и приносен характер на дисертационния труд

Като цяло дисертационният труд е структуриран по нетрадиционния начин с обособени раздели „Материали и методи“, „Резултати и дискусия“, „Изводи и приноси“. Представени и приложени са използваните публикации, което дава предимството за пряко запознаване с оригиналните данни на автора, от една страна и съотносимостта на използваните подходи и методи за генериране на оригиналните резултати и научни постижения.

В дисертацията за придобиване НС „Доктор на науките“ са включени 16 статии, отпечатани в световно-признати списания с импакт фактор над 10 – Nature, Molecular Cell, Nucleic Acids Research, Nature Structural & Molecular Biology, Proceedings of the National Academy of Sciences, USA. Независимо от очевидния високо приносен характер на изследванията, които са от световно значение, бих препоръчала на автора след обобщението кратко да формулира основните научни постижения. Тях бих обобщила в две направления, съответстващи на целите на труда:

- I. Картографиран са 3D взаимодействията на различните домени на линкерния хистон H1 с нуклеозомната и линкерната ДНК и е установена тяхната роля за индуциране на по-компактната структура на нуклеозомата. Това от своя страна стимулира формирането на подредена структура и кондензирането на 30 нм хроматинова фибрила. Предоставеното ново виждане за взаимодействието на H1 с линкерната ДНК и с нуклеозомата са пробив в структурната хроматинова епигенетика и хвърля светлина за разбиране как транскрипционните фактори могат да се свързват с ДНК.

Комплексният подход от биофизични, физикохимични и крио-електронномикроскопски методи са позволили на автора да детайлизира структурата на 30 нм хроматинова фибрила, потвърждавайки two-start модела. Това предоставя виждане как хроматинът може да превключва между различни конформации в отговор на малки промени в локалната среда (концентрация на Mg^{2+}).

Във връзка с тези приноси са отпечатани първите 5 публикации от списъка на използваните статии по темата на дисертацията.

- II. Втората група приноси са в отговор изпълнение на втората цел за изясняване ролята на хистоновите варианти на H2A и H3 в организацията на генома и неговата функция. За целта лабораторията на автора е създала набор от conditional knockout мишки линии (сKO) за macroH2A, H2A.Z, CENP-A и H3.3, както и in vivo модел на knockout H2A.Z мишки.

Относно ролята на H2A.Bbd е установено, че той може да замести каноничния H2A хистон в изграждане на нуклеозомната частица, което променя нейната структура, понижавайки стабилността ѝ и повлиявайки на способностите/възможностите ѝ за ремоделиране (публикации №№ 7-9). Вариантът macroH2A възпрепятства нуклеозомното ремоделиране и може да подтиска транскрипцията, повлиявайки свързването с транскрипционен фактор NF-kB (публикация №6).

Хистоновият вариант H2A.Z е обект на по-обширни и скорошни изследвания на автора, които разкриват неговата роля за инициацията на репарацията на двойноверижните разкъсвания на ДНК (публикации №№12-16). Принос към изясняване на противоречивите данни в литературата за участието на H2A.Z в активация на транскрипцията е откритието на проф. Димитров, че обогатяване на активните промотори с H2A.Z е маркер, но не и активатор на транскрипцията в крайно диферинцирани мускулни клетки. Публикацията с тези резултати е оценена като breakthrough article на Nucleic Acids Research за 2020 г. (публикация № 14). Авторът е публикувал в Nature откритието на първия шаперон за H2A.Z, ANP32E и за неговия молекулен механизъм, по който той отстранява H2A.Z от нуклеозомите (публикация № 12).

Публикации 10 и 11 са посветени на варианта на хистон H3, CENP-A и са принос за изясняване на неговата роля за структурирането и функционирането на хромозомните кинетохори и свързването на CENP-A-нуклеозомите с линкерния хистон H1.

Експериментите с сКО миши линии за другите хистонове варианти понастоящем се провеждат в лабораторията на автора и предварителните данни сочат към някои неочаквани епигенетични роли на хистоновите варианти в ядрената хомеостаза.

Заклучение

Представеният дисертационен труд на проф. Стефан Димитров е есенцията на неговите дългогодишни задълбочени, интердисциплинарни научни изследвания, определяни в световната научна литература като високо рангови, направили пробив в науката. Творческите търсения на кандидата се отличават със своя мащаб и иновативност и са осъществени с висок технологичен размах. Разкриване на дълбоките детайли в структурата и функцията на генома са незаменим принос за развитие на втория период на подъем в молекулярната епигенетика след откриване на структурата на ДНК. Пространствените аспекти на хистон H1 контактите с нуклеозомата и функционалната значимост на хистоновите варианти са фундаментът върху който да се надграждат бъдещи стратегии за изясняване на епигенетичните основи на ядрените процеси в норма и патология.

Предвид горе изложеното, убедено давам положителна оценка на дисертационния труд на проф. Димитров, озаглавен „Хроматинът – от структура към функция“ и предлагам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват „ЗА“ присъждане на научната степен „доктор на науките“ на проф. Димитров по специалност „молекулярна биология“ Професионално направление 4.3. „Биологически науки“.



27.01.2025 г.

чл.-кор. проф. Нина Атанасова, дбн