

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Димитър Борисов Илиев, Институт по молекулярна биология - БАН

на дисертационен труд за присъждане на научна степен **„доктор на науките“**

в професионално направление 4.3. Биологически науки

научна специалност Молекулярна биология

Автор: проф. д-р СТЕФАН ДИМИТРОВ - Институт по молекулярна биология - БАН

Тема: ХРОМАТИНЪТ – ОТ СТРУКТУРА КЪМ ФУНКЦИЯ

1. Общо представяне на процедурата и кандидата

Със Заповед № 110-ОБ/28.06.2024 г. на Директора на Институт по молекулярна биология „Академик Румен Цанев“ към БАН (ИМБ-БАН) бях определен за член на научното жури във връзка с процедура по придобиване на научната степен „доктор на науките“ по професионално направление 4.3. Биологически науки научна специалност Молекулярна биология.

На последвалото хибридно заседание на научното жури на 16.12.2024 г. ми беше възложено да изготвя становище.

Дисертационният труд обхваща изследвания извършени за период от 15 години и включва 15 научни труда и един ръкопис изпратен за публикуване. Дисертацията е структурирана по следния начин:

1. Благодарности
2. Въведение
3. Цели
4. Лист с публикациите използвани за дисертацията
5. Резултати
6. Обобщение и дискусия

Представените от проф. Димитров материали са в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИМБ-БАН и отговаря на критериите на ИМБ-БАН за придобиване на научната степен „доктор на науките“.

2. Биографични данни

- Проф. Стефан Димитров придобива степен „магистър“ по физика от Софийски университет „Св. Климент Охридски“ Охридски през 1976 г.
- През 1982 година кандидатът е защитил дисертация по молекулярна биология за придобиване на ОНС доктор към ИМБ-БАН и Институт по молекулярна биология в Москва.

- Между 1983-та и 1996 г. проф. Димитров е заемал различни длъжности в:
 - ИМБ-БАН
 - Швейцарския институт за експериментални ракови изследвания
 - Научен център за изследване на рака към университета Лавал в Канада
 - Национални институти по здравеопазване (NIH) в Бетесда, САЩ
- От 1996-та до 2017-та година проф. Димитров е работил като научен директор в Националния център за научни изследвания (CNRS), ръководител на лаборатория в Institute for Advanced Biosciences, Гренобъл, Франция и съ-ръководител на лаборатория в Ecole Normale Supérieure de Lyon, Франция
- От 2018 до 2023 г. кандидатът е служил като научен директор на Izmir Biomedicine and Genome Center (IBG) в Измир, Турция и е бил ръководител на лаборатория по Епигенетика и биология на хроматина към IBG
- От 2023 г. до сега, проф. Димитров е ERA chair по проекта 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)

Богатата и изключително плодотворна научна кариера на проф. Димитров е отличена с множество награди и отличия в България и чужбина, сред които главните са почетен член на Турската академия на науките (TUBA), чуждестранен член на Националната академия на науките в Индия (NASI) и чуждестранен член на Българската академия на науките.

Наукометричните показатели на проф. Димитров са изключително респектиращи:

- 157 научни труда
- > 12 000 цитирания
- Google Scholar h-index – 59
- Google Scholar i-index - 101

Не по-малко впечатляваща е дейността на кандидата, като ръководител на над 90 студенти и пост-доктори, много от които продължават да развиват успешно кариерата си в науката и индустрията.

Не на последно място, трябва да се подчертае, че проф. Димитров е един от основателите на «Laboratoire Joliot Curie» at Ecole Normale Supérieure de Lyon (ENS) – един от най-престижните университети във Франция. Проф. Димитров е и съосновател на Izmir Biomedicine and Genome Center (iBG-izmir) – най-големия център за изследвания в областта на молекулярната и клетъчна биология в Турция. Кандидатът играе и ключова роля в развитието на епигенетичните изследвания в Индия.

2. Актуалност на тематиката

Изучаването на структурата и функцията на генетичния материал има витална роля за разгадаването на фундаменталните физиологични и патофизиологични процеси в живите организми. Революционното откритие на структурата на ДНК от Франсис Крик и Джеймс Уотсън през 1953 г. е последвано от >40 години изследвания довели до разкриване на структурата на

нуклеозомната частица - второто фундаментално откритие, което стимулира както модерната биология, така и медицинските изследвания. Работата на проф. Димитров води до разрешаването на следващите две основни загадки в областта на структурната епигенетика, които предизвикваха епигенетичната и хроматиновата общност в продължение на десетки години: структурата на нуклеозомата, свързана с хистона H1, и 3D организацията на хроматиновата фибрила. Това подчертава актуалността и значимостта на тематиката на настоящата дисертация

3. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Въведението на дисертацията е добре фокусирано, позволява да се придобие добра представа за актуалността и значимостта на изследванията и служи като ясна обосновка на целите и задачите на дисертацията.

Резултатите са представени по нетрадиционен, но добре обоснован начин. Първата страница на съответните статии, съдържаща резюметата с някои фигури, са използвани за илюстриране на постиженията на изследванията. Това представяне позволява, както да се добие ясна представа за нивото на изследванията, така и да се избегне ненужното писмено повторение на вече публикуваните данни.

При работата по настоящата дисертация е приложен силно интердисциплинарен подход. Използвана е голяма група от структурни техники, включително рентгенова дифракция и криоелектронна микроскопия, симулации с молекулярна динамика, физикохимични, биохимични и клетъчно биологични, епигенетични и биоинформатични методи и подходи изучаващи целия геном, комбинирани с генетични техники в мишки. Този уникален технически сценарий позволява да се определи свързването на линкерния хистон H1 с нуклеозомата и определя как неговото свързване подпомага организацията на хроматиновия филамент в 30 nm хроматинова нишка. В резултат от този изключително комплексен подход убедително се илюстрират интимните структурни детайли на тези обекти на молекулярно ниво. Също така, експериментите върху еластичността на митотичните хромозоми се очаква да хвърлят светлина върху тяхната вътрешна 3D организация.

Обобщението и дискусията са представени в кратка, но добре структурирана форма, позволяваща да се вникне в съществото на резултатите, направените заключения и тяхната значимост.

Основните научни приноси на трудовете включени в дисертацията са: 1. Разяснена структура на нуклеозомата, свързана с H1, което представлява пробив в структурната хроматинова епигенетика; 2. Потвърждение на двуверижната организация за къси нуклеозомни масиви *in vitro* и предположение за механизма по който те се кондензират в 30-нанометрова фибрила; 3. Информация за това как клетката използва вграждането на основните хистонови варианти (H2A.Z, macroH2A, H2A.Bbd и CENP-A) за да модулира структурата на хроматина и как тези изменения влияят на организацията на генома и позволяват настъпването на ядрените събития, или как промените в конформацията на генома се превръщат във функция.

6. Преценка на публикациите и личния принос на кандидата

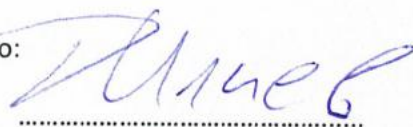
Петнадесет от трудовете, върху които е базирана дисертацията са публикувани във водещи научни списания с висок импакт фактор, което е безспорно свидетелство за качеството на работата и получените резултати. Кандидатът е кореспондиращ автор в някои от тези публикации (вкл. в списанието **Nature** с **IF=64.8**), което свидетелства за водещата роля на проф. Димитров в тези изследвания

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Като член на научното жури изразявам убедено своята подкрепа за присъждането на научната степен „Доктор на науките” на проф. д-р Стефан Димитров. Кандидатът е световно известен учен с респектираща професионална биография. Дисертационният труд съдържа оригинални приноси от гледна точка на получените научни резултати, които хвърлят светлина върху фундаментални биологични структури и механизми и напълно отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН и съответства на специфичните изисквания на Правилника на ИМБ-БАН за приложение на ЗРАСРБ в професионално направление 4.3. Биологически науки научна специалност Молекулярна биология

Дата 10.02.2025 г.

Изготвил становището:



(доц. д-р Димитър Илиев)